

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica**  
**Dissertação de Mestrado**

**ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE RECEPTORES  
HORMONAIS EM MENINGEOMAS**

**ARLETE HILBIG**

**ORIENTADORA: DRA. LÍGIA MARIA BARBOSA COUTINHO**

**PORTO ALEGRE, 1996**

## AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Lígia Maria Barbosa Coutinho, pelo exemplo como profissional e ser humano, pela orientação constante e segura e pela compreensão nos momentos mais difíceis, devo meu especial agradecimento.

Aos colegas do Departamento de Patologia da FFFCMPA que deram apoio para que esse trabalho pudesse realizar-se nessa instituição. Em especial, meu agradecimento à Cristina, pelo auxílio na parte técnica, sem a qual essa tarefa teria se tornado muito difícil.

Ao CNPQ, pelo apoio financeiro indispensável a qualquer pesquisa.

Ao Laboratório Geyer, por possibilitar a pesquisa em seus arquivos.

Ao serviço de neurologia e neurocirurgia Dr. Mário Coutinho e ao serviço de neurocirurgia do Pavilhão São José, origem da maioria dos pacientes aqui estudados e onde encontrei o necessário apoio na revisão dos prontuários e laudos descritivos de cirurgias.

À FFFCMPA e à Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, de forma especial ao serviço de Neurologia, onde pude iniciar meu aprendizado.

Ao Almiro, companheiro nas alegrias e dificuldades, pelo apoio e cumplicidade durante a realização dessa pesquisa.

À Juliana e Augusto, motivos de alegria e estímulo na continuação de meus projetos.

Aos pacientes, colaboradores indispensáveis para o avanço do conhecimento.

## RESUMO

Os autores realizaram uma avaliação de 246 casos de meningiomas diagnosticados no Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre durante 25 anos (março de 1968 a março de 1993). Esses tumores foram classificados como típico, atípico, anaplásico e papilar segundo critérios previamente definidos. Desses casos foram separados, aleatoriamente, 116 tumores (60 típicos, 46 atípicos, 9 anaplásicos e 1 papilar) e realizada técnica imuno-histoquímica para receptores de estrógeno e progesterona com o objetivo de determinar se existe diferença entre tumores típicos e não típicos em relação aos receptores hormonais.

Entre os critérios utilizados para definição de tumores não típicos, a invasão do SNC predominou com 62,3% dos casos. Áreas de necrose estiveram presentes em 45,9% dos meningiomas, 36% apresentaram aumento do número de mitoses, 39,3% foram hipercelular e 32,8% mostraram anaplasia citológica.

Os meningiomas foram típicos em 75,22% dos casos, atípicos em 19,1%, anaplásicos em 4,47% e papilar em 1,21%.

A localização supratentorial foi mais freqüente em ambos os grupos (típicos e não típicos) e houve predomínio pelo sexo feminino. A faixa etária mais acometida foi entre 51 e 60 anos.

Houve recidiva em 3,78% dos meningiomas típicos, em 42,55% dos atípicos, 45,45% dos anaplásicos e não houve recidiva nos 3 casos de tumores com características papilares.

A técnica imuno-histoquímica para receptores de estrógeno foi negativa em todos os meningiomas estudados.

Os receptores de progesterona foram detectados, pela imuno-histoquímica, em 58,33% dos meningiomas típicos e em 48,21% dos tumores não típicos. Essa diferença não foi estatisticamente significativa. Entretanto, considerando individualmente os critérios utilizados para seleção dos não típicos, os tumores que apresentaram, de forma concomitante, invasão do SNC e aumento da taxa mitótica ou necrose, bem como a soma das três características, foram predominantemente negativos para receptor de progesterona ( $p=0,038$ ;  $p=0,001$  e  $p=0,044$  respectivamente).

Os autores concluem que os critérios utilizados para definição de típicos e não típicos foram adequados para prever maior chance de recidiva tumoral; que os receptores de estrógeno não estão presentes em meningiomas; que receptores de progesterona estão presentes na maioria dos meningiomas estudados; que a presença de receptor de progesterona isoladamente não é suficiente para prever maior malignidade tumoral; e que nos tumores que apresentam invasão do SNC associado a áreas de necrose e/ou aumento da taxa mitótica, predominaram os negativos para receptor de progesterona, fazendo crer que esse grupo deve apresentar resposta pobre a uma possível manipulação hormonal.

## SUMMARY

The authors assessed 246 cases of meningiomas, diagnosed in the Pathology Department of Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre during 25 years (from March 1968 to March 1993). Those tumors were classified as typical, atypical, anaplastic, and papillary, according to previously defined criteria. From this cases, 116 tumours (60 typical, 46 atypical, 9 anaplastic and 1 papillary) were randomly selected, being used an immunohistochemical technique for estrogen and progesterone receptors, attempting to determine if there is any difference between typical and non-typical tumours, in relation to hormone receptors.

Among the criteria used to define non-typical tumours, brain invasion was predominant in 62,3%. There were areas of necrosis in 45,9% of meningiomas, 36% displayed increased mitotic activity, 39,3% were hypercellular, and 32,8% cytological anaplasia.

Meningiomas were typical in 75,22%, atypical in 19,1%, anaplastic in 4,47%, and papillary in 1,21% of the cases.

Supratentorial location was more frequent in both groups (typical and non-typical), and female gender predominated. The most afflicted age group was between 51 and 60 years of age.

There was recurrence in 3,78% of typical, 42,55% of atypical, 45,45% of anaplastic, and there was no recurrence in those tumours with papillary features.

The immunohistochemical technique to estrogen receptors was negative in all meningiomas studied.

Progesterone receptors were detected by immunohistochemistry in 58,33% of typical, and in 48,21% of non-typical meningiomas. This difference was not statistically significant. However, individually considering the criteria used for selection of non-typical tumours, those that concurrently displayed brain invasion and increased mitotic activity or necrosis, as well as the summation of those three features, were predominantly negative for progesterone receptors (respectively  $p=0,038$ ;  $p=0,001$ ; and  $p=0,044$ ).

The authors conclusion was that the criteria used to define typical and non-typical were adequate to predict a higher chance of tumour recurrence, that estrogen receptor were not present in meningiomas; that progesterone receptors in isolation is not enough to predict a higher tumoral malignancy; and in tumours that showed brain invasion, associated to necrosis and/or increased mitotic activity, there was a predominance of negatives to progesterone receptors, inferring this group should display a poor response to a possible hormonal manipulation.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Dados Históricos	01
1.2. Epidemiologia	02
1.3. Classificação	05
1.4. Comportamento Biológico	14
1.5. Associação entre meningiomas e hormônios esteróides	17
1.6. Receptores de hormônios esteróides	19
1.7. Estado atual de pesquisa com receptores hormonais	19
1.8. Estudos clínicos	24
OBJETIVOS	25
2.1. Objetivos Gerais	25
2.2. Objetivos específicos	25
2.3. Hipóteses Operacionais	26
3. MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1. Delineamento	27
3.2. Amostra	27
3.3. Procedimento	27

3.4. Técnica Imuno-histoquímica	29
3.5. Controle de especificidade	34
3.6. Aferição dos resultados	34
3.7. Análise estatística	34
4. RESULTADOS	35
4.1. Geral	35
4.2. Tumores atípicos e anaplásicos	41
4.3. Receptores hormonais	44
5. DISCUSSÃO	53
5.1. Epidemiologia	53
5.2. Comportamento Biológico	54
5.3. Receptores hormonais	57
5.4. Técnica imuno-histoquímica	60
5.5. Prognóstico das neoplasias relacionado com presença de receptor de progesterona	64
6. CONCLUSÕES	67
7. BIBLIOGRAFIA	69
8. FOTOGRAFIAS	78

## SUMÁRIO DE FIGURAS

Figura 01 - Meningeomas: distribuição quanto à idade	35
Figura 02 - Meningeomas: distribuição por sexo	36
Figura 03 - Meningeomas: distribuição dos diferentes tipos	37
Figura 04 - Meningeomas: frequência dos diferentes tipos	39
Figura 05 - Meningeomas: índice de recidiva	40
Figura 06 - Meningeomas não típicos: distribuição por faixa etária	42
Figura 07 - Meningeomas não típicos: distribuição por sexo	43
Figura 08 - Meningeomas típicos: receptor de progesterona	44
Figura 09 - Meningeomas não típicos: receptor de progesterona	45

## SUMÁRIO DE TABELAS

Tabela 01 - Meningeomas: localização	38
Tabela 02 - Frequência dos critérios diagnósticos	41
Tabela 03 - Imuno-reatividade para receptor de progesterona em meningeomas atípico/anaplásico/papilar	45
Tabela 04 - Tabela 2X2 - Tipo histológico e PR	46
Tabela 05 - Tabela 2X2 - Meningeomas atípicos e PR	47
Tabela 06 - Tabela 2X2 - Meningeomas anaplásico/papilar e PR	47
Tabela 07 - Tabela 2X2 - Hipercelularidade e PR	47
Tabela 08 - Tabela 2X2 - Anaplasia e PR	48
Tabela 09 - Tabela 2X2 - Aumento de mitoses e PR	48
Tabela 10 - Tabela 2X2 - Necrose e PR	48
Tabela 11 - Tabela 2X2 - Invasão do SNC e PR	49
Tabela 12 - Tabela 2X2 - Invasão + Necrose e PR	49
Tabela 13 - Tabela 2X2 - Invasão + Aumento de mitoses e PR	49
Tabela 14 - Tabela 2X2 - Invasão + Anaplasia e PR	50
Tabela 15 - Tabela 2X2 - Necrose + Aumento de mitoses e PR	50
Tabela 16 - Tabela 2X2 - Necrose + Anaplasia e PR	50
Tabela 17 - Tabela 2X2 - Necrose + Aumento de mitoses + Invasão e PR	51
Tabela 18 - Tabela 2X2 - Recidiva atípicos/anaplásicos e PR	51

Tabela 19 - Tabela 2X2 - Recidiva atípicos e PR	51
Tabela 20 - Tabela 2X2 - Recidiva anaplásico/papilar e PR	52
Tabela 21 - Estudos com receptores hormonais em meningiomas	59

## SUMÁRIO DE FOTOGRAFIAS

Fotos 1 e 2 - Angiografias de meningioma anaplásico

Fotos 3 e 4 - Tomografias de meningioma anaplásico

Foto 5 - Hiper celularidade e figuras mitóticas

Foto 6 - Mitoses

Fotos 7 e 8 - Anaplasia

Foto 9 - Necrose

Foto 10 - Invasão do SNC

Fotos 11, 12 e 13 - Imuno-histoquímica positiva para PR em meningioma

Fotos 14 e 15 - Imuno-histoquímica positiva para Ki-67 em meningioma

## ABREVIATURAS UTILIZADAS

SNC - Sistema Nervoso Central

PR - Receptor de Progesterona

PR + - Positivo para receptor de progesterona

PR - - Negativo para receptor de Progesterona

ER - Receptor de Estrógeno

DAB - Diaminobenzidina

HCl - Ácido clorídrico

Atip. - Atípico

Anap. - Anaplásico

Papil. - Papilar

HiperCel. - HiperCelular

DCC - Dextran Coated Charcoal

IH - Imuno-histoquímica

IE - Método imuno-enzimático

HIS - Hibridização *in situ*

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DADOS HISTÓRICOS:

Os relatos de possíveis casos de meningiomas ocorrem desde a antiguidade pela tendência peculiar dessas neoplasias de causarem espessamento da calota craniana. A primeira descrição foi feita por Louis em 1774, que o denominou de fungo da dura-máter (Cushing & Eisehardt, 1938).

Em função de sua estreita relação com a dura-máter, por longo tempo se acreditou que os meningiomas se desenvolviam a partir dela. Em 1829, Cruveilhier chamou-os de "tumores cancerosos da dura-máter". O primeiro pesquisador a sugerir que o sítio de origem podia não ser a dura-máter foi Bright. Em 1831 ele observou que o tumor crescia da dura-máter ou talvez da aracnóide acolada à ela. Mas essa dúvida não chegou a ser esclarecida e não foi considerada na época (Cushing & Eisenhardt, 1938).

Em 1841, Leber denominou-os de tumores fibroblásticos intracranianos. Meyer(1859), Bouchard(1864) e Robein(1869) constataram que as características celulares dos tumores meníngeos são similares às observadas em neoplasias epiteliais e propuseram a substituição da denominação de tumores fibroblásticos pelo de epitelioma (Zulch, 1986).

Somente em 1864, Cleaveland levantou a hipótese de esses tumores terem origem nas vilosidades aracnóideas, o que contrariava as afirmações de Ribbert de que os tumores nasciam em células endoteliais da dura-máter. Houve alguma

resistência inicial a essa hipótese, mas aos poucos outros autores foram aceitando a relação entre meningiomas e células aracnóideas.

Em 1914, Cushing e colaboradores estudando essas neoplasias, admitiram sua origem aracnoidal. As células que dariam origem a esses tumores foram denominadas de meningócitos e teriam capacidade de se transformar em fibroblastos ou outros tipos celulares. Em 1922, Cushing introduziu o termo meningioma, consagrado até hoje.

## 1.2. EPIDEMIOLOGIA

A taxa de incidência de tumores primários do SNC é em torno de 8,2/100.000 habitantes (Walker, Robins & Weinfeld, 1985). Se incluirmos também casos diagnosticados em autópsia, como em estudo realizado em Rochester (Codd & Curland, 1985), onde 60% da população é submetida à autópsia, essa taxa aumenta para 14/100.000 habitantes. Essa diferença pode ser explicada em parte pelo diagnóstico pós-morte de tumores benignos, como os meningiomas, que são muitas vezes assintomáticos em indivíduos idosos.

Os meningiomas são os tumores primários intracranianos não gliais mais frequentes, com uma incidência variando de 9 a 20%, segundo diferentes autores, ficando em geral em torno de 15% (Schoenberg et al., 1976; Fogelholm, Uutela e Munos, 1984; Barker, Weller & Garfield, 1976; Walker, Robins & Weinfeld, 1985; Russell & Rubinstein, 1989; Zulch, 1986). No estudo de Codd & Curland (1985), que inclui casos diagnosticados em autópsia, ao contrário da maioria dos trabalhos, 35% dos tumores primários são gliomas e 40% são meningiomas.

Entre as neoplasias espinais, os meningiomas também são os tumores mais frequentes, com incidência semelhante aos tumores de raízes nervosas. Entretanto, essa localização ocorre em apenas 12% dos meningiomas, que preferencialmente são encontrados na cavidade intracraniana (Russell & Rubinstein, 1989).

Essas neoplasias podem ser observadas em qualquer idade, com predomínio na idade adulta e maior incidência por volta dos 45 a 55 anos (Zulch, 1986). São tumores incomuns em crianças, não ultrapassando 2% dos tumores intracranianos nessa faixa etária (Russell & Rubinstein, 1989). A presença de formas malignas, especialmente a forma papilar, parece ser mais comum na infância (Kepes, 1982; Russell & Rubinstein, 1989).

Caracteristicamente têm predomínio pelo sexo feminino numa razão de 9:5 nos casos típicos, podendo chegar a 20:1 nos meningiomas espinais (Zulch, 1986). Nas formas malignas pode não existir tal predomínio (Kepes, 1982).

Os meningiomas em geral ocorrem isoladamente, mas a ocorrência de meningiomas múltiplos existe em 1 a 8,9% dos casos (Oliveira, Araujo & Balbo, 1993) e é mais comum na forma central da neurofibromatose. Embora existam alguns relatos de meningiomas múltiplos e familiares na ausência de características adicionais da doença, a evidência de meningiomas herdados é inconclusiva e alguns autores são da opinião que os meningiomas múltiplos nada mais são do que uma forma clínica de neurofibromatose (Battersby, Ironside & Maltby, 1986; Katsuyama et al., 1986).

Recentes estudos baseados em genética molecular, mostram que tanto tumores de origem mesodérmica como os de origem ectodérmica apresentam mecanismo patológico em comum, relacionado com aberrações cromossômicas do

cromossoma 22, determinando a perda de um gen supressor tumoral (Oliveira, Araujo & Balbo, 1993; Katsuyama et al., 1986; Lekanne Deprez et al., 1991).

Os meningeomas podem estar localizados em qualquer ponto onde exista aracnóide, mas são mais comuns nos locais onde essa se projeta para o interior da dura-máter, constituindo os corpúsculos de Pacchioni ou acompanhando a saída dos grandes troncos venosos, ou seja, na região parassagital. Dos meningeomas de convexidade, 50% encontram-se junto ao seio sagital, mais comumente no 1/3 médio (Russell & Rubinstein, 1989; Zulch, 1986; Kepes, 1982). Os outros 50% são encontrados lateralmente, sobre a fissura silviana, eminência parietal ou próximo aos seios laterais. Na base, são sítios comuns a asa do esfenóide, a goteira olfatória, o tubérculo da sela e a região parasselar. Ocasionalmente a bainha do nervo óptico é envolvida na região do forame óptico, perfazendo 3% das lesões expansivas da órbita. Na fossa posterior, podem originar-se na porção posterior do osso petroso, como um tumor do ângulo ponto-cerebelar, às margens do seio sigmóide, na porção livre do tentório ou no forame magno. Um sítio raro é a região da pineal. Os meningeomas intraventriculares podem se originar na tela coróideia ou no estroma do plexo coróide.

Tomando-se a cavidade craniana como um todo, a metade anterior é envolvida com maior freqüência que a posterior e 90% são de localização supratentorial.

Os meningeomas do canal espinal são mais freqüentes na região torácica. Ocasionalmente o segmento cervical é afetado e é raro na região lombar. É mais freqüentemente subdural e lateralmente situado, ficando em estreita relação com a raiz nervosa onde ela converge para sua saída.

### 1.3. CLASSIFICAÇÃO

Entre os tumores do Sistema Nervoso Central, os meningiomas são os que apresentam a maior diversidade morfológica, às vezes mimetizando outros tipos tumorais cuja diferenciação só é possível através de técnicas especiais. Essa diversidade parece ser uma expressão do potencial adaptativo das células aracnóideas normais, mais do que uma citogênese diferente para cada subtipo descrito.

Alguns meningiomas expressam características mesenquimais em seu padrão histológico (fibroblástico, diferenciação lipo-mixo-condro-osteoblástica) e, ao mesmo tempo, podem conter características epiteliais como desmossomas ultraestruturalmente bem formados e formações papilares com lúmen intracelular em células que se coram positivamente para vários marcadores celulares considerados característicos de células epiteliais (Kepes, 1986).

Baseado no aspecto histológico do tumor, várias classificações já foram propostas porém, em geral, a variação morfológica não tem relação direta com a topografia ou com o comportamento biológico do tumor.

A primeira classificação foi feita por Bailey e Bucy (1931) com 9 tipos tumorais. Em 1938, Cushing e Eisenhardt acrescentaram 22 subtipos de meningiomas. A partir de 1979, a Organização Mundial de Saúde, com o propósito de uniformizar a nomenclatura dos tumores do SNC, lançou a sua proposta de classificação que foi amplamente aceita e tem sido constantemente aprimorada em função do desenvolvimento existente nessa área (Zulch, 1979; Fields WS, 1989). A atual

classificação foi elaborada em 1990 e recentemente revisada (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993). Ela procura levar em consideração as características histológicas dos tumores e seu comportamento biológico.

Os meningiomas são divididos em três tipos de acordo com o comportamento biológico: (1) tipo clássico ou típico, com 11 subtipos, (2) forma atípica, com comportamento intermediário e; (3) forma anaplásica que pode ter apresentação histológica semelhante a quaisquer dos tipos clássicos ou pode apresentar-se como uma variante papilar.

## A. MENINGEOMAS TÍPICOS

### 1. Meningeoma Meningotelial:

Outras denominações: sincicial, meningoteliomatoso, endoteliomatoso.

As células são poligonais e apresentam membrana plasmática pobremente definida, formando um sincício, com citoplasma homogêneo ou finamente granular, e distribuindo-se difusamente ou em longos cordões. O núcleo é relativamente grande, esferoidal e centralmente situado. Seu nucleoplasma é pálido, com rede de cromatina delicada e pode conter pequeno nucléolo. O tecido intersticial é exíguo, sendo limitado às trabéculas vascularizadas que intersectam o tumor, dividindo-o em lóbulos de tamanho e forma variada. Existem formações tipo verticilares com pouca frequência.

### 2. Meningeoma Fibroblástico:

O tumor é composto de células longas, fusiformes, com núcleo em forma de bastão, mas similares àquelas descritas no tipo sincicial. Algumas vezes, são vistas formações em paliçada, lembrando os schwannomas. Ao redor dos capilares, existem formações em alça e camadas concêntricas de células lembrando as formações

verticilares. Existe exuberante desenvolvimento de reticulina e fibras colágenas entre as células individuais. Podem aparecer áreas sinciciais e tendência à formação de verticilos, mas são pouco comuns. Os meningiomas intraventriculares são usualmente do tipo fibroblástico.

### 3. Meningeoma Transicional ou Misto:

É caracterizado pela formação de verticilos, que são estruturas em que as células estão enroladas umas em torno das outras, tendo como centro em geral uma célula meningotelial ou, mais raramente, um vaso sanguíneo ou fibras colágenas. As células ao redor tendem a ser em forma de fusos e conter fibrilas citoplasmáticas.

Como ressaltado por Kepes(1982), o padrão verticilar em geral é devido a uma tendência peculiar das células meningoteliais de se enrolar de uma maneira concêntrica em torno de qualquer estrutura encontrada no curso de sua proliferação. É um tipo bastante freqüente, compreendendo, junto com o sincicial, 65% do total dos meningiomas (Cushing e Eisenhardt, 1938).

### 4. Meningeoma Psamomatoso:

Representa uma variante do transicional, na qual há depósito de cálcio com formações concêntricas, chamadas de psamomas. São encontrados em maior número em amostras espinais. Os psamomas não são restritos aos meningiomas, mas são altamente característicos dessas neoplasias.

### 5. Meningeoma Microcístico:

É uma forma rara de meningeoma e foi originalmente descrito por Masson (1956). Às vezes é denominado de meningeoma vacuolizado e úmido (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993).

Macroscopicamente esses tumores são amolecidos, com superfície de corte acinzentada e podem ser grosseiramente císticos. O citoplasma celular é claro e vacuolizado, podendo ter processos estrelados que podem primeiro sugerir o diagnóstico de glioma astrocítico. Existe formação de microcistos delimitados pelos processos das células tumorais, que podem acumular fluido extracelular, mas na maioria das vezes estão óticamente vazios. Essa variedade mostra uma predisposição menos evidente que as demais pelo sexo feminino (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993).

#### 6. Meningeoma Secretor:

Kepes (1961) foi quem primeiro descreveu a presença de inclusões hialinas, eosinofílicas em meningeomas meningoteliomatosos, chamando-as de corpos pseudopsamomatosos. Essas inclusões são fortemente positivas para PAS e têm tamanho variável de 3 a 100 micrômetros. Histoquimicamente parecem conter proteínas básicas, sem tendência à calcificação, positiva ao antígeno carcino-embriônico.

Esse tipo seria uma expressão de metaplasia glandular, sendo, portanto, uma variante secretora do meningeoma meningotelial (Alguacil-Garcia, MacHigrew & Sima, 1986).

Esses meningeomas estão associados a uma proliferação incomum de pericitos resultando no desenvolvimento de um grau de edema cerebral que está fora de proporção para o tamanho do tumor (Philippon et al., 1984).

### 7. Meningeoma de Células Claras:

É caracterizado pela proliferação de células claras, poligonais, com citoplasma contendo abundante glicogênio. As características meningoteliais são pouco aparentes e, na sua maioria, restritas a uma vaga formação de verticilos.

Em virtude do grande conteúdo de glicogênio, essa forma de meningeoma deve ser distinguida de metástase de carcinoma de células renais que apresenta imunorreatividade mais homogênea e acentuada para queratina e EMA.

### 8. Meningeoma Cordóide:

Essa forma foi descrita por Kepes (1986) que encontrou, em crianças e adolescentes, tumores de arquitetura lobular com produção de muco-substâncias que mimetizam os cordomas. Apresentam, como uma característica constante, um infiltrado de linfócitos e células plasmáticas os quais podem culminar no desenvolvimento de centros germinativos e, ocasionalmente, se espalhar no cérebro adjacente.

Estudos neurorradiológicos e imunoquímicos podem ajudar no diagnóstico diferencial. Em contraste com meningeoma cordóide, os cordomas se localizam na base do crânio, na linha média, e não causam hiperostose. Estes apresentam imunorreatividade para EMA e citoqueratina e 50% mostram reação difusa com proteína S-100. O meningeoma cordóide usualmente mostra apenas fraca reatividade para esses antígenos.

Esses tumores têm sido associados com manifestações sistêmicas da síndrome de Castleman que se caracteriza por hepatoesplenomegalia, anemia hipocrômica refratária ao ferro, plasmocitose da medula óssea, disgamaglobulinemia e retardo do desenvolvimento somático e sexual.

#### 9. Meningeoma rico em linfoplasmócitos:

Caracterizado por proeminente reação linfoplasmocitóide em meningeoma meningotelial ou transicional. Pode ocorrer a formação de centros germinativos. Tem sido associado a uma hipergamaglobulinemia policlonal que regride com a ressecção da neoplasia e reaparece com sua recorrência (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993). Deve ser distinguida dos granulomas de células plasmáticas e do plasmocitoma meníngeo.

A reação celular inflamatória nessas neoplasias parece ser de natureza secundária, presumivelmente uma resposta imunológica não usual, mais do que o resultado de uma colisão entre meningeoma e plasmocitoma (Russell & Rubinstein, 1989). A natureza não neoplásica da resposta inflamatória tem sido confirmada pela demonstração imuno-histoquímica de policlonalidade (Mirra et al., 1983).

#### 10. Meningeoma Metaplásico.

Pode existir metaplasia óssea, cartilaginosa, xantomatosa, mixóide e adiposa.

#### 11. Meningeoma Angioblástico:

Foram originalmente descritos como um grupo de tumores aparentemente originado das meninges, caracterizado pelo crescimento rápido e agressivo, alta celularidade e presença de numerosos espaços vasculares de paredes finas. Esses são interpretados como estruturas angioblásticas primitivas formados pelas células tumorais e não derivados do estroma de sustentação.

Em geral são definidas três variantes:

- Angiomatoso: com grande conteúdo de pequenos canais vasculares do tipo capilar ou venoso, arranjados em uma rede com revestimento ou com ninhos de células de meningeoma meningoteliomatoso ou fibroso;

•Hemangioblástico: guarda alguma relação com hemangioblastoma capilar, com distinção histológica às vezes difícil. Os meningiomas são em geral bem encapsulados e crescem por expansão, ao contrário dos angiomas que o fazem por infiltração;

•Hemangiopericítico: Sua existência tem sido questionada e, baseado em estudos de microscopia óptica e eletrônica que mostraram identidade morfológica entre meningioma hemangiopericítico e hemangiopericitoma, foram recentemente excluídos dos meningiomas na classificação da OMS (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993). Não existe, entretanto, uma aceitação plena dessa atitude e os relatos de casos de meningiomas apresentando formas mistas com áreas de meningioma meningotelomatoso ou transicional e transição para variante hemangiopericítica são inquestionáveis (Russell & Rubinstein, 1989).

## B. MENINGEOMAS ATÍPICOS

Durante a última década tem sido postulada a existência de um grupo intermediário de meningiomas exibindo um comportamento menos favorável que os tumores típicos, mas um curso melhor que meningiomas definitivamente malignos (Jaaskelainen, Haltia & Laasonen, 1985; Maier et al., 1992). Uma definição histopatológica desse grupo deve ainda ser estabelecida, mas seu significado clínico tem sido confirmado (Maier et al., 1992).

Durante investigação radiológica, em apenas 45% dos tumores atípicos/anaplásicos existem evidências de comportamento mais agressivo (Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986). São dados significativos, o crescimento nodular, a presença de áreas de necrose e a impregnação heterogênea pelo meio de

contraste. A taxa de crescimento desses tumores é maior, devendo ser abreviado o tempo para avaliação tomográfica pós-operatória.

Durante o procedimento cirúrgico, a presença de um crescimento nodular com margens indistintas parece ser um desarranjo causado pela forma mais maligna do tumor e não é encontrado em formas típicas, sendo um dado fundamental no diagnóstico diferencial. Além disso, é responsável por infiltração cerebral que pode ser imperceptível, tornando pouco confiável a impressão de ressecção completa do tumor (Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986).

As características histológicas comumente encontradas são de hiper celularidade, atividade mitótica aumentada, alta taxa núcleo/citoplasma, perda da arquitetura típica do tumor, e presença de zonas de necrose (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993). Segundo Maier et al. (1992), é mais útil restringir a definição de meningeoma atípico a duas principais características histopatológicas: aumento de celularidade e aumento significativo da atividade mitótica definido como mais de 5 mitoses por 10 campos de grande aumento. Segundo Jaaskelainen, Haltia & Laasonen (1985), o parâmetro histológico mais importante para recorrência do tumor é a presença de necrose focal.

### C. MENINGEOMA ANAPLÁSICO (MALIGNO)

Esses tumores podem ser anaplásicos desde o início ou ocorrer por transformação, após uma ou mais recorrências, de meningeoma inicialmente típico ou atípico.

Segundo Maier et al. (1992), são considerados anaplásicos os meningeomas com aumento da densidade celular, alta taxa mitótica, presença de mitoses atípicas,

anaplasia citológica e necrose. Em contraste com os sarcomas, o caráter meningeomatoso é ainda aparente (Russell & Rubinstein, 1989).

Os meningeomas malignos podem ser difíceis de diagnosticar devido à perda de sua arquitetura característica (lobular ou verticilar). Quando isso ocorre em um meio ambiente altamente celular, denominamos de laminação ("sheeting"). Nesses casos, a reação imuno-histoquímica com EMA (antígeno da membrana epitelial) é bastante útil. Embora positivo em uma variedade de neoplasias fora do Sistema Nervoso Central, principalmente em carcinomas, no SNC é relativamente limitada aos meningeomas. A vimentina é uniformemente positiva enquanto S-100 é vista em aproximadamente 50% e queratina em 10% dos casos (Lopes & VanderBerg, 1995).

#### D. MENINGEOMA PAPILAR

Essa variante incomum foi originalmente descrita por Cushing & Eisenhardt (1938) em sua paciente Dorothy Russell, que se submeteu a 17 cirurgias para alívio de um meningeoma intracraniano e que, durante a autópsia apresentava metástases pulmonares.

Esse padrão histológico pode ser combinado com qualquer tipo de meningeoma, mas em geral existem indícios de maior malignidade como aumento da atividade mitótica e presença de zonas de necrose. Apresentam comportamento clínico invasivo, tendência a recorrer e desenvolvimento relativamente freqüente de metástases à distância.

Em geral, o padrão papilar predomina em porções do tumor e o restante apresenta padrão meníngeo bem reconhecível.

#### 1.4. COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

A diferenciação dos tumores em benignos e malignos é mais difícil no SNC do que em qualquer outro órgão, pois não depende apenas do tipo histológico. O mesmo tipo de tumor pode causar diferentes síndromes clínicas, dependendo de sua localização. Um tumor benigno de crescimento lento pode ser rapidamente fatal se sua localização for em estruturas vitais.

Embora a maioria dos meningeomas seja benigna e possa ser excisada completamente, isso nem sempre é verdadeiro. Uma pequena percentagem tem comportamento maligno e são raramente curados somente pela excisão cirúrgica. Uma grande porcentagem de tumores, apesar de histologicamente benignos não podem ser completamente excisados e desses 3/4 recorrem sintomaticamente (Boker, Meurer & Gullotta, 1985). A taxa de recorrência após remoção completa varia de 3,3 (Wertheimer et al., 1959) a 29% (Melamed, Sahar & Beller, 1979). O significado e os fatores associados à recorrência têm sido estudados por diferentes autores (Boker, Meurer & Gullotta, 1985; Jaaskelainen, Haltia & Laasonen, 1985; Kepes, 1986; May et al., 1989).

A extensão da ressecção do tumor certamente é o fator mais importante envolvido na recorrência (Kepes, 1986). A principal causa de recidiva são ninhos residuais de tumor dentro de tecidos vizinhos como seios venosos, dura-máter, osso ou vasos sangüíneos (Russell & Rubinstein, 1986). Como em geral os meningeomas comprimem o tecido cerebral mais do que infiltram, isso facilita sua remoção completa (Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986).

O tempo de recorrência dos meningeomas, após remoção radical, varia de meningeomas com crescimento mais rápido até os de crescimento mais lento, de 6

meses a 6 anos (Jaaskelainen, Haltia & Laasonen, 1985). Portanto, recorrências tardias não são incomuns. Adegbite et al. (1983) salientaram que, enquanto 80% dos pacientes estavam livres de recorrência 5 anos após a cirurgia inicial, menos de 50% permaneciam livres após 20 anos. A taxa de recorrência após 20 anos foi em torno de 20% usando tabela de vida (Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986).

Os meningiomas atípicos e anaplásicos apresentam taxa de recorrência maior (Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986; Boker, Meurer & Gullotta, 1985). Jaaskelainen, Haltia & Servo (1986) encontraram uma taxa de recorrência de 3% para tumores benignos, 38% para atípicos e 78% para anaplásicos.

Na busca de subsídios que permitam supor maior probabilidade de recorrência, deve ser observado o padrão histológico geral e posteriormente analisados os detalhes citológicos.

Recentemente o uso de citometria de fluxo sugere que o índice proliferativo de 20% ou mais, mesmo na presença de ressecção cirúrgica aparentemente completa e aparência histológica benigna, é fortemente sugestivo de que o tumor vai recorrer (May et al., 1989).

Em relação ao padrão histológico, os meningiomas hemangiopericíticos e os de qualquer tipo onde exista formação papilar têm potencialmente um comportamento mais agressivo (Kepes, 1986). Outra característica é o alto grau de celularidade, tanto difusa quanto focal e invasão do tecido cerebral circunjacente. A invasão da dura-máter, osso ou mesmo tecido mole extra ósseo por si só não é um sinal de malignidade (Kepes, 1986; Russell & Rubinstein, 1989). Entretanto, a extensão do tumor usualmente torna a ressecção cirúrgica completa mais difícil e contribui para maior recorrência local (Kepes, 1986).

As características histopatológicas de malignidade incluem anaplasia, numerosas figuras mitóticas, necrose intra-tumoral (a qual é indicativa de que o crescimento tumoral supera seu próprio suprimento sangüíneo) e nucléolo proeminente (Képes, 1986).

O tratamento definitivo para os meningiomas ainda não está estabelecido. Apesar da boa resposta à cirurgia, as recorrências, a presença de tumores malignos, a falta de resposta à radioterapia e a presença desses tumores em indivíduos idosos medicamente frágeis, deixa um grande grupo de pacientes sem uma alternativa terapêutica viável. A possibilidade de medidas complementares, como manipulação hormonal abre novas perspectivas em termos de tratamento.

## 1.5. ASSOCIAÇÃO ENTRE MENINGEOMAS E HORMÔNIOS ESTERÓIDES

A possibilidade que o crescimento dos meningiomas seja influenciado por hormônios sexuais femininos foi originalmente sugerida baseada em observações epidemiológicas.

1. Aproximadamente 65% dos meningiomas ocorrem em mulheres (Schlesinger & Boop, 1985; Lesch & Fahlbusch, 1986). Esse predomínio é ainda mais acentuado nos meningiomas espinais, chegando a 80% (Lesch & Schott, 1987; Piquer et al., 1991).

2. A sintomatologia em pacientes com meningiomas pode surgir ou se acentuar durante a gestação ou durante a fase lútea do ciclo menstrual.

Cushing e Eisenhardt (1938) foram os primeiros a descrever a correlação entre gravidez e um rápido aumento dos sintomas neurológicos em pacientes com meningiomas. Bickerstaff, Small & Ghest (1958), descreveram dois casos de pacientes cuja sintomatologia desenvolveu-se durante a gestação, regredindo após seu término e, posteriormente, constatou tratar-se de meningioma.

Foi também documentado que durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando existe maior quantidade de progesterona circulante, os sintomas tendem a se agravar (Schlesinger & Boop, 1985).

3. Os meningiomas estão freqüentemente associados a outros tumores endócrinos que são relacionados com hormônios esteróides como carcinoma de mama, ovário e endométrio (Shoenberg et al, 1975; Rubinstein, Shein & Reichenthal, 1989; Piquer et al., 1991).

Shoenberg et al. (1975), estudando dados do registro de tumores de Connecticut, demonstraram pela primeira vez que a incidência de meningiomas era

duas vezes maior em pacientes com carcinoma de mama que na população em geral. Posteriormente outros autores enfatizaram essa associação (Metha, Kathib & Patel, 1983; Burns, Jha & Bain, 1986; Blankenstein, Verlaet & Croughs, 1989)

4. Finalmente, a freqüência de obesidade em pacientes com meningeoma tem sido relatada por Bellur et al. (1983). Uma correlação similar ocorre em carcinoma de mama e endométrio e ambas neoplasias são relacionadas com hormônios esteróides (Piquer et al., 1991).

Na procura de uma explicação para essas constatações, Donnel et al.(1979) demonstraram a presença de receptores de estrógeno em 4 de 6 meningeomas examinados. A partir disso, vários autores têm estudado a presença e significado desses receptores, freqüentemente com resultados conflitantes (Courrier et al., 1985; Reubi, Lamberts & Palacios, 1989; Stojkovic, Jovancevic & Santel, 1990; Davis, 1990).

Se os receptores de hormônios esteróides estão presentes nos meningeomas e se eles têm um papel importante no controle do crescimento tumoral, podemos supor que a manipulação hormonal pode ser adaptada como terapia adjunta para tumores incompletamente ressecados ou recorrentes e naqueles pacientes sem condições clínicas para se submeter ao procedimento cirúrgico.

O conhecimento da presença dos receptores de estrógeno e progesterona em pacientes com carcinoma de mama tem sido muito útil em predizer a resposta para terapia endócrina nas suas formas primárias e metastáticas, auxiliando no manejo clínico dessa doença. Podemos supor, portanto, que o manejo dos meningeomas também pode melhorar a partir da determinação da presença e significado dos receptores hormonais nesses tumores.

## 1.6. RECEPTORES DE HORMÔNIOS ESTERÓIDES

Os hormônios esteróides parecem regular o metabolismo de células hormonalmente responsivas através da mediação de proteínas receptoras, as quais interagem com o genoma hospedeiro de tal forma que gens específicos são expressos (Chan & O Malley, 1976; Chan & O Mally, 1978).

Inicialmente os hormônios esteróides são ligados a proteínas séricas não específicas responsáveis pelo transporte até as células-alvo (Schlesinger & Boop, 1985). Dentro da célula-alvo existem receptores citoplasmáticos para cada tipo de hormônio esteróide, o qual tem uma ligação de alta afinidade e especificidade (Press & Greene, 1988). Após a ligação com seu hormônio específico, o complexo receptor-hormônio torna-se "ativado" e é translocado para o núcleo, onde vai se ligar ao DNA em sítio específico. O efeito final é a indução da transcrição do RNA com resultante síntese de proteínas.

## 1.7. ESTADO ATUAL DE PESQUISA COM RECEPTORES HORMONAIIS

Há mais de 100 anos foi constatado que alguns carcinomas de mama metastáticos respondiam dramaticamente à castração. Entretanto, nem todos respondiam de forma semelhante à manipulação hormonal. Daí surgiu a idéia que alguns tumores pudessem possuir uma proteína que fosse receptora de hormônios esteróides e que diferenciaria os tumores responsivos à terapia endócrina daqueles não responsivos, servindo como um marcador de prognóstico. Somente em 1967, Jensen et al. conseguiram demonstrar uma proteína receptora de estrógeno em carcinoma mamário. Em 1975, Horowitz et al. propuseram estudo concomitante de proteína receptora de progesterona, pois mesmo naqueles carcinomas de mama

ricos em receptores de estrógeno (ER), apenas 60 a 70% respondiam favoravelmente à terapia endócrina.

Posteriormente foi determinado que a ligação de estradiol a ER causa expressão de receptor de progesterona (PR). A ação da progesterona estaria ligada a etapas reguladoras do crescimento em carcinoma mamário. A medida de ambos, ER e PR, tornou-se parte rotineira no processo diagnóstico do carcinoma de mama e é de valor preditivo não apenas no que diz respeito à terapia ablativa, mas também ao prognóstico global do paciente (Taylor & Cote, 1994).

Receptores de andrógenos, estrógenos e progesterona também têm sido detectados em carcinoma de próstata humano e a terapia com orquiectomia, estrógenos e anti-andrógenos tem sido útil na maioria dos pacientes.

Os receptores de hormônios sexuais estão também presentes em muitos tecidos normais, incluindo cérebro.

A presença de sítios de ligação para estrógeno em meningiomas foi primeiro verificado por Donnell, Meyer & Donegan (1979).

As primeiras séries que estudaram ER e PR em meningiomas através de preparados de citosol foram conflitantes e difíceis de interpretar. Parte do problema estava nas unidades de medida. Enquanto Tilzer et al.(1982) e Schnegg et al. (1981) usaram femtomóis/miligrama de proteína citosólica total, outros autores usaram femtomóis/grama de tecido tumoral (Donnell, Meyer & Donegan, 1979; Martuza, Miller & MacLaughlin, 1985). Em segundo lugar, não existia um critério único de positividade, variando de um laboratório para outro. O problema das diferenças era, portanto, em parte metodológico.

Mesmo assim, desde o início dos estudos poucos autores foram capazes de detectar ER em meningeomas, mas a maioria pode demonstrar altos níveis de receptores de progesterona.

Poisson et al. (1980) foram os primeiros a observar que PR mais do que ER estava presente em níveis mais altos e em um número maior de pacientes com meningeomas. Numerosos outros relatos que se seguiram encontraram ER em baixos níveis ou ausente enquanto os níveis de progesterona eram relativamente altos na maioria dos tumores.

De forma diferente dos carcinomas de mama, parece não existir uma correlação entre a presença de receptores de progesterona e a quantidade de estrógenos circulantes, sugerindo que a biossíntese de receptores de progesterona não é regulada pela interação estrógeno-ER como em outros tumores endócrinos.

A maioria dos autores não tem encontrado uma correlação entre presença de PR e dados epidemiológicos como sexo, idade, estado hormonal e localização dos meningeomas. Em alguns estudos em meningeomas, maiores níveis de PR foram detectados em mulheres (Cahill et al., 1984; Donnell, Meyer & Donegan, 1979; Lesch et al., 1987; Poisson et al., 1980)

A atividade biológica dos receptores esteróides também é questionada pelo fato de não serem encontrados receptores ativos no núcleo das células (Adams et al., 1989; Schrell et al., 1990), ou pela falta de atividade *in vitro* destes receptores (Adams et al., 1990). Esses autores sugerem que os receptores não são primariamente envolvidos na proliferação dos meningeomas e que não são significativos como marcadores para terapia adjunta na maioria dos tumores. Entretanto não explicam de forma satisfatória qual seria a função desses receptores,

nem a inegável correlação entre crescimento tumoral e fases de altas concentrações de progesterona circulante.

Jay et al. (1985), ao contrário, sugere em estudo *in vitro*, que a manipulação hormonal pode influenciar o crescimento em parte dos tumores, mas não em todos.

Um fato interessante e que tem sido pouco explorado é a associação de receptores hormonais com o grau de malignidade dos meningiomas.

Em carcinoma de endométrio humano as concentrações de ER e PR variam diretamente com o grau de diferenciação do tumor. Quanto mais maligno, maior a concentração de ER e menor a de PR (Taylor & Cote, 1994).

Alguns autores tentaram correlacionar a concentração desses receptores a características histológicas dos meningiomas.

Magdelenat et al. (1982) encontraram altos níveis de PR em preparados de citosol, em todos os 4 meningiomas malignos da sua série. Poisson et al. (1980) encontraram altos níveis de PR em 6 meningiomas "proliferativos". Cahill et al. (1984) levantaram a possibilidade de os tumores mais agressivos poderem ter uma maior concentração de PR, mas devido ao pequeno número de casos na literatura, não foi possível chegar a conclusões definitivas.

Já o estudo de Whittle et al. (1984) sugeriu que os meningiomas PR negativos são mais agressivos que os PR positivos. Entretanto, seu estudo apresentava um viés, pois um único caso de meningioma atípico tinha várias amostras em função das recidivas, o que coloca em dúvida seus resultados.

Kostron, Dexambichler & Maier (1990) estudaram PR e ER em 58 tumores primários e 13 recorrências usando preparados de citosol e correlacionando com tipo histológico. Dos tumores primários, 47 (81%) eram típicos e 11 (19%) eram

atípico/anaplásico. A positividade para PR foi de 98% e 17% respectivamente, uma diferença estatisticamente significativa. Concluem que o polimorfismo, bem como a falta de PR são fortes indicadores de recorrência a curto prazo.

Piquer et al. (1991) embora não tenham classificado seus meningiomas em típicos e atípicos, encontraram uma associação entre necrose intratumoral e baixos níveis de PR.

Os dados de literatura são portanto bastante confusos e contraditórios em relação a essa associação. Não existem estudos controlados com número significativo de casos que possa esclarecer definitivamente a questão. Além disto, a técnica empregada pela maioria dos autores utiliza preparados de citosol, que não permite definir se o receptor que está sendo dosado é realmente nuclear.

Se for possível demonstrar uma diferença significativa entre o estado de receptor hormonal em meningiomas típicos e atípicos/anaplásicos, isso certamente terá importantes implicações prognósticas.

## 1.8. ESTUDOS CLÍNICOS

A primeira tentativa de manipulação hormonal em meningiomas foi feita por Markwalder, Seiler & Zava (1985) com tamoxifen, uma droga antagonista estrogênica, em pacientes com tumores inoperáveis ou recorrentes. O autor notou regressão inespecífica em um paciente, não indicando resposta favorável à droga e sugerindo que o uso de agentes antagonistas progesterônicos deveriam ter melhor resultado.

Grunber et al. (1991) fizeram uso de Mifepristone (RU486), um antagonista da progesterona, por 6 a 12 meses em 13 pacientes com meningiomas irressecáveis (a maioria do seio cavernoso ou base do crânio). Cinco pacientes tiveram regressão do tumor; três tiveram melhora dos sintomas sem diminuição da massa tumoral; três tiveram progressão independente da terapia. Dos que progrediram, dois eram histologicamente malignos. Não foi feita pesquisa da presença de receptores hormonais nesses pacientes.

Lamberts et al. (1992) usaram Mifepristone em 10 pacientes com 12 meningiomas recorrentes ou inoperáveis, todos com evidências recentes de crescimento tumoral. O tratamento foi feito por 12 meses. Houve progressão em 4 pacientes, doença estável em 3 pacientes e regressão em 3. Portanto, 6 pacientes de 10 tiveram resposta com mifepristone. Nesse estudo também não foram pesquisados PR.

Esses estudos são preliminares, sem grupo controle e portanto não permitem conclusões definitivas, mas sugerem uma ação positiva de agentes antagonistas da progesterona que deverá ser melhor avaliada.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVOS GERAIS:**

1. Verificar a freqüência dos diferentes tipos de meningiomas, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993), e separar os tumores de características típicas dos atípicos e anaplásicos avaliando a diferença no prognóstico quanto a recidivas.

2. Estabelecer técnica imuno-histoquímica para receptores de estrógeno e progesterona no nosso meio.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Identificar a presença e localização dos receptores de estrógeno e progesterona, através de técnica imuno-histoquímica nos diferentes tipos de meningiomas.

2. Correlacionar a presença desses receptores com características histopatológicas e comportamento biológico do tumor.

### 2.3. HIPÓTESES OPERACIONAIS:

1. Os meningiomas são influenciados por hormônios sexuais femininos, especialmente progesterona, através de receptores específicos, presentes no citoplasma e núcleo das células.

2. Os meningiomas que não possuem receptores de progesterona possuem pior prognóstico que aqueles que o possuem.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS:

#### 3.1. DELINEAMENTO:

Estudo Transversal.

#### 3.2. AMOSTRA:

A amostra inclui todos os meningiomas (246 casos) diagnosticados através de exame anatomopatológico no Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre no período de março de 1968 a março de 1993 (25 anos).

#### 3.3. PROCEDIMENTO:

- Seleção de todos os casos de meningiomas através dos laudos anatomopatológicos do período de março de 1968 a março de 1993.
- Revisão das lâminas dos casos cujo diagnóstico era meningioma visando a confirmação diagnóstica e classificação segundo critérios da OMS.
- Seleção como **casos** aqueles meningiomas considerados não típicos.

Os critérios histopatológicos para definição de meningioma atípico foram a presença de pelo menos uma das seguintes características:

# invasão microscópica do SNC;

# presença de pelo menos 5 mitoses por 10 campos de grande aumento;

Ou a presença de pelo menos duas das seguintes características:

# hiper celularidade;

# alta taxa núcleo/citoplasma (pleomorfismo ou anaplasia);

# presença de necrose focal.

Os meningeomas foram considerados anaplásicos quando o tumor apresentava hiper celularidade, anaplasia citológica, zonas de necrose e grande número de mitoses (mais de 10 mitoses por 10 campos de grande aumento) e mitoses atípicas.

- Seleção como **controles** os tumores típicos sem recidiva.

Somente foram considerados como recidiva aqueles pacientes cuja impressão transoperatória foi de remoção completa da neoplasia. Se existia dúvida, o tumor era considerado residual. Todos os controles tinham pelo menos 6 anos após primeira cirurgia. Esse critério foi adotado pela possibilidade de recidiva tardia em tumores de crescimento lento.

- Verificação da presença ou ausência de recidiva através de pesquisa dos laudos anatomopatológicos no arquivo do nosso departamento e de outro serviço de grande demanda de Porto Alegre.

- Revisão dos prontuários de internação para avaliar sintoma principal, tempo de evolução dos sintomas, localização, impressão transoperatória de ressecção parcial ou completa e realização de tratamento complementar.

- Separação dos blocos de parafina e preparação das lâminas para imuno-histoquímica.

- Realização da técnica imuno-histoquímica para receptor de estrógeno e progesterona, que será descrita posteriormente.

- Verificação dos resultados da imuno-histoquímica.

- Análise estatística através do programa EPI INFO versão 5.0.

- Redação.

### 3.4. TÉCNICA IMUNO-HISTOQUÍMICA:

Utilizou-se a técnica do complexo Estreptoavidina-Biotina-Peroxidase (Estrepto-ABC) por ser mais sensível e permitir a utilização de diluições maiores de anticorpos primários, além de permitir a detecção do receptor diretamente na preparação histológica.

A estreptoavidina é uma glicoproteína análoga a avidina com 60 kD que possui uma afinidade pela Biotina que é cerca de 10 vezes maior que a afinidade encontrada na maioria dos anticorpos com seus respectivos antígenos e proporciona uma detecção muito específica e uma amplificação da ligação antígeno-anticorpo. O método é superior ao da avidina, pois a estreptoavidina não contém carboidratos, os quais podem ligar-se inespecificamente a substâncias semelhantes a lecitina encontradas em tecidos normais. Além disso, o complexo é extremamente estável, podendo ser armazenado por longos períodos de tempo mesmo após diluído e pronto para uso e ainda aumenta a sensibilidade, permitindo maior diluição do anticorpo primário.

A Biotina é uma vitamina do complexo B, com baixo peso molecular, que pode ser acoplada a uma enzima covalente, ou a uma proteína e que pode, por sua vez, ligar-se à Avidina (Bayer et al., 1979). Essa propriedade é utilizada em imunohistoquímica.

O método do Estrepto-ABC baseia-se em duas propriedades dessas substâncias, ou seja, a da Estreptoavidina de possuir 4 pontos de ligação à Biotina, e

a da Biotina de se conjugar com a maioria das enzimas e das proteínas, através de muitas moléculas. Isso permite a formação de macromoléculas complexas entre estreptoavidina e enzimas biotinizadas. O método consiste:

1. Na ligação do anticorpo primário com o antígeno existente no tecido;
2. Na ligação de anti-imunoglobulinas biotinizadas (anticorpo secundário) com o anticorpo primário (que é uma imunoglobulina). É necessário, entretanto, que a anti-imunoglobulina seja produzida contra a imunoglobulina do animal no qual o anticorpo primário foi produzido;
3. Na ligação do complexo Estreptoavidina-Biotina-Peroxidase com o anticorpo secundário, através da biotina a ele ligada. Isso só foi possível porque se conseguiu produzir uma peroxidase biotinizada que forma, junto com a Estreptoavidina, um complexo estável que vai se ligar à biotina existente no tecido.
4. Na revelação dos locais onde existe a peroxidase através do cromógeno DAB.

Durante o processo de fixação do tecido, existe uma reação do formaldeído com algumas proteínas teciduais (incluindo os receptores de estrógeno e progesterona). Antes de iniciar a técnica, é necessário que essa ligação seja desfeita para permitir a recuperação do antígeno e possibilitar a ligação desse com o anticorpo primário, caso contrário, não há ligação pois o antígeno fica bloqueado pelo formaldeído. Essa ligação pode ser modificada por incubação em altas temperaturas ou por tratamento com álcalis fortes. Daí a necessidade de pré-aquecimento dos cortes em microondas na presença de uma solução de metal pesado ou de citrato.

Outro cuidado importante deve ser com o bloqueio da peroxidase endógena existente nos tecidos, para diminuir a reação inespecífica. Para isso basta incubar os

cortes de tecido com uma mistura de metanol e peróxido de hidrogênio, antes de iniciar a técnica imuno-histoquímica.

#### MATERIAL UTILIZADO:

# Anti-receptor de progesterona humana monoclonal de camundongo do laboratório Novocastra LTDA, na diluição de 1:40.

# Anti-receptor de estrógeno humano monoclonal de camundongo da DAKO S/A (DAKO-ER, 1D5), Código M7047, na diluição de 1:100.

# Solução de citrato de sódio a 0,1M: 2,58 g de citrato em 1 litro de água destilada.

# Solução tampão fosfato (PBS).

# Anticorpo secundário: Ig G biotinizada anti-camundongo, feita em cavalo (BA-2000) da Vector Laboratories, Inc., na diluição de 1:600.

# Estrepto ABC: StreptABComplex da DAKO S/A, código K-492, na diluição de 1:800.

# Solução-Mãe de DAB: 50 mg DAB+10 ml Tris HCl 0,1M em pH 7,2.

# Soro Normal de cavalo da Vector Laboratories, Inc.

#### DESCRIÇÃO DA TÉCNICA:

##### Preparação das lâminas:

- 1) Lavar lâminas em detergente líquido e enxaguar.
- 2) Lavar em HCl 1M.

- 3) Lavar em água destilada.
- 4) Emergir lâminas em solução com 3 partes de álcool absoluto e 1 parte de ácido acético glacial por 20 minutos.
- 5) Secar temperatura ambiente.
- 6) Lavar as lâminas em acetona pura (2 min); solução de organocilano a 2%+ acetona (2 min); e acetona pura (2 min). Deixar as lâminas secarem em estufa.
- 7) Montar o corte parafinado, tendo o cuidado de colhê-los em banho de gelatina.
- 8) Deixar na estufa para escorrer a parafina por uma noite a 70°C.
- 9) Deixar em xilol 5 minutos 2x e hidratar em álcool a 100%, 80%, 70% e água destilada

Técnica Propriamente dita :

- 1) Colocar as lâminas em solução de citrato de sódio a 0,1 M com pH 6,0 e deixar no forno de microondas em temperatura máxima até levantar fervura, passando em seguida para temperatura média-máxima e deixando por 15 minutos, repondo citrato sempre que necessário.
- 2) PBS 5 min. 2x.
- 3) Água oxigenada 3% metanol (3ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+100 ml metanol) por 30 minutos.
- 4) Lavar em água destilada.
- 5) PBS 5 min. 2x.
- 6) Soro normal durante 30 min.
- 7) Escorrer as lâminas.

8) Colocar anticorpo primário nas seguintes diluições:

# Receptor estrógeno - 1:100

# Receptor progesterona - 1:40.

9) Deixar durante a noite em câmara úmida na geladeira (aproximadamente 12 a 14 horas).

10) Escorrer e deixar em PBS 5 min. 2x.

11) Colocar anticorpo secundário (anti-camundongo-1:600) durante 30 minutos.

12) PBS 2x.

13) Estrepto ABC (1:800) por 40 minutos.

14) PBS 5 min. 2x.

15) DAB (1,6 ml PBS+20 microlitros H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+0,4 ml da solução-mãe de DAB) durante 5 minutos.

16) Água destilada 5 minutos.

17) Contra-corar com hematoxilina por 30 segundos.

18) Lavar em água corrente.

19) Passar em álcool absoluto, xilol 2x e montar.

### 3.5. CONTROLE DA ESPECIFICIDADE DOS ANTICORPOS:

O controle da especificidade foi feito através da:

- Inibição da peroxidase endógena para evitar ligação inespecífica
- Controle positivo usando lâmina de carcinoma mamário positivo para receptor de estrógeno e progesterona.
- Controle negativo sem anticorpo primário no pernoite.

### 3.6. AFERIÇÃO DOS RESULTADOS:

Os cortes corados pelo método imuno-histoquímico foram examinados ao microscópio óptico convencional e a leitura das lâminas foi realizada anotando-se a positividade ou não da reação.

Foram considerados positivos todos os casos em que havia coloração no núcleo das células após técnica imuno-histoquímica para PR e ER. Se somente o citoplasma estava corado, o caso era considerado negativo.

A leitura foi feita por dois observadores que desconheciam se a lâmina em estudo era um *caso* ou um *controle*.

### 3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foram empregadas as tabelas 2x2 através da função STATCALC do programa EPI-INFO versão 5.0, para analisar as diferenças entre *casos* e *controles*. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

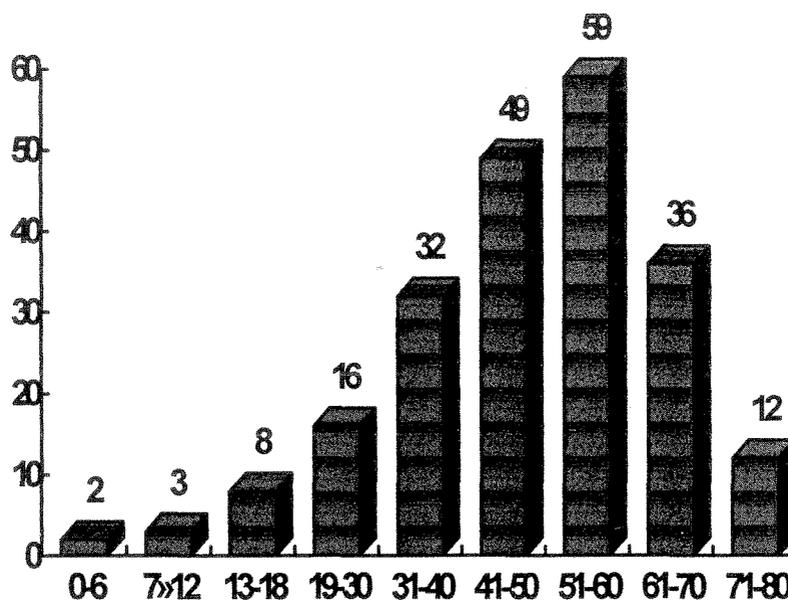
## 4. RESULTADOS

### 4.1. GERAL

Foram examinados 1796 tumores intracranianos no Departamento de Patologia da FFFCMPA no período do estudo. Desses, 268 (14,92%) tinham diagnóstico de meningioma. Após revisão das lâminas, 5 casos foram excluídos por erro diagnóstico. Dos 263 casos restantes, em 17 não foi possível confirmação pois não foram encontradas as lâminas ou bloco do caso no arquivo. Restaram, portanto, 246 (13.70%) casos com diagnóstico confirmado.

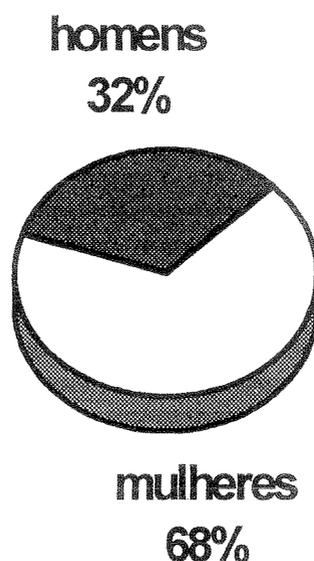
A idade variou de 03 a 80 anos sendo a média de 48 anos. Em 31 pacientes a idade era desconhecida (Figura 01).

FIG.1 - MENINGEOMAS : DISTRIBUIÇÃO QUANTO À IDADE (Nº CASOS)



A distribuição por sexo foi de 79 homens (32,11%) e 167 mulheres (67,89%)(Figura 02).

FIG. 02 - MENINGEOMAS: DISTRIBUIÇÃO POR SEXO (%)

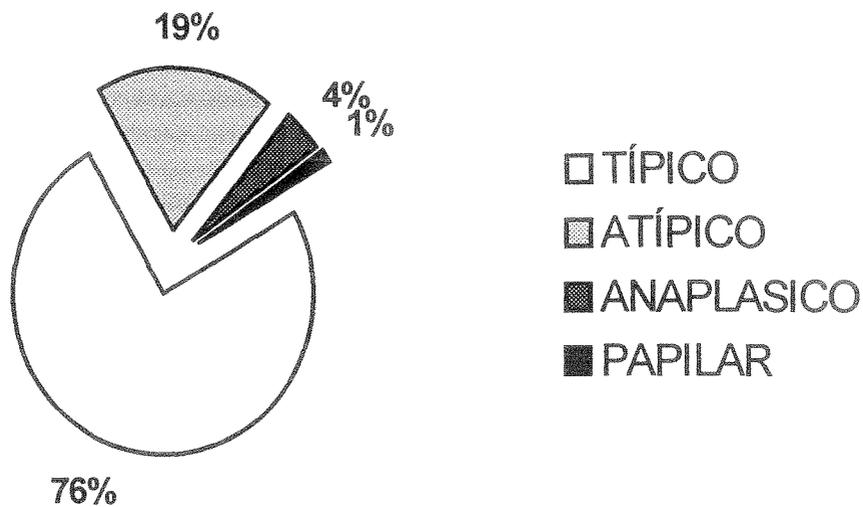


A localização supratentorial predominou com 200 pacientes (81,30%), sendo mais freqüente na região frontal com 65 casos (26,42%) e parietal com 39. Nove pacientes tinham meningeomas infra-tentoriais e 19 eram de localização medular (tabela 01).

Em relação ao tipo histológico, 185 casos foram considerados tumores típicos (75,22%), sendo o meningotelial o mais freqüente (37,80%) (Figura 04). Quarenta e

sete casos (19,1%) foram considerados atípicos, 11 casos (4,47%) eram anaplásicos e três casos (1,21%) tinham características de tumor papilar (Figura 03).

FIG. 03 - MENINGEOMAS: DISTRIBUIÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS(%).



Do total dos meningiomas, 13,01% recidivaram e 86,99% não o fizeram. O índice de recidiva foi maior nos tumores atípicos e anaplásicos (42,55 e 45,45, respectivamente). Nos tumores típicos a recidiva foi de 3,78% (Figura 05).

TABELA 01- MENINGEOMAS: LOCALIZAÇÃO

LOCALIZAÇÃO	Nº casos
<b>SUPRATENTORIAL</b>	<b>200</b>
CÉREBRO SEM ESPECIFICAÇÃO	73
FRONTAL	65
PARIETAL	39
TEMPORAL	18
OCCIPTAL	03
NERVO ÓPTICO	01
SELAR OU SUPRA-SELAR	01
<b>INFRATENTORIAL</b>	<b>09</b>
ÂNGULO PONTO-CEREBELAR	05
FOSSA POSTERIOR	04
<b>OUTRAS LOCALIZAÇÕES</b>	<b>37</b>
RAQUE E INTRADURAL	19
BASE DO CRÂNIO	05
INTRA-ÓSSEO	04
MÚLTIPLO	04
ÓRBITA	05
<b>TOTAL</b>	<b>246</b>

FIG.4 - MENINGEOMAS: FREQUÊNCIA DOS DIFERENTES TIPOS(%)

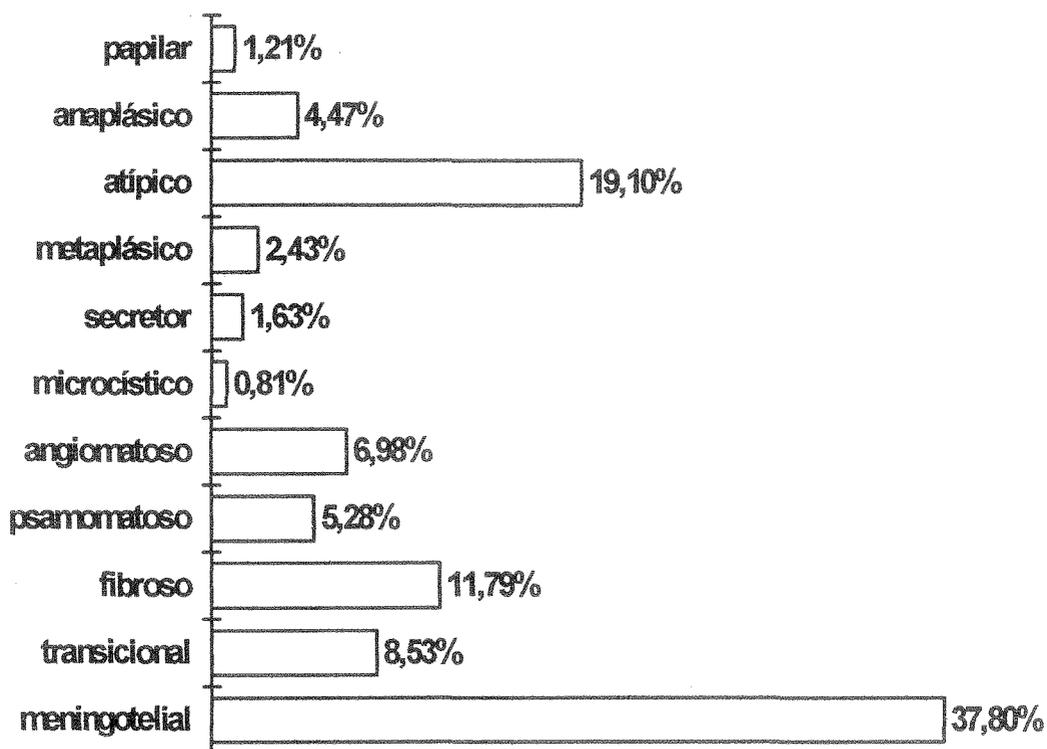
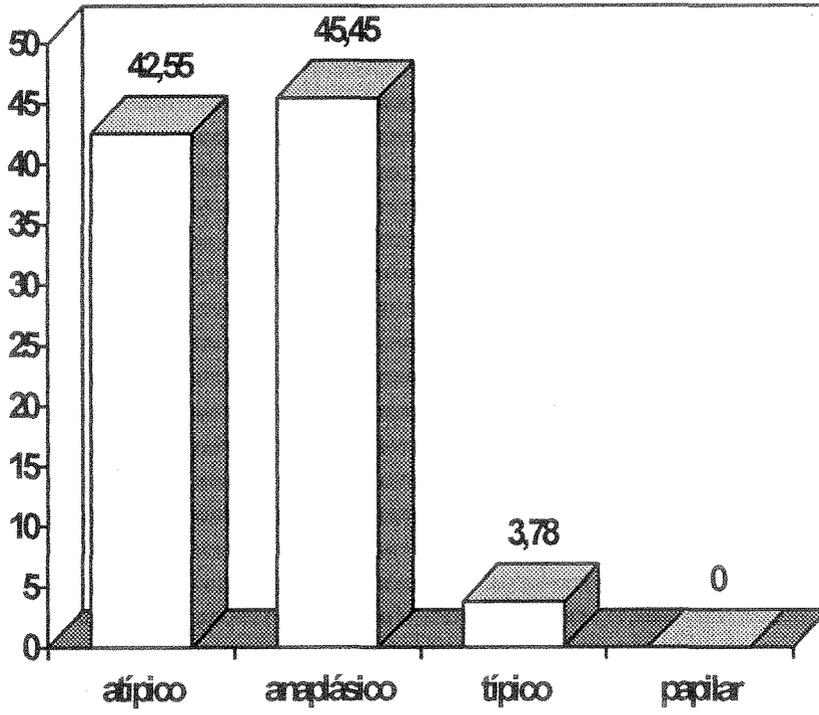


FIGURA 05 - MENINGEOMAS: ÍNDICE DE RECIDIVA (%)



#### 4.2.TUMORES ATÍPICOS E ANAPLÁSICOS:

Do total dos meningiomas estudados, 61 casos (24,78%) foram diagnosticados como atípico, anaplásico ou papilar e, portanto, considerados de maior malignidade.

Entre os critérios de definição de atípico e anaplásico, a invasão do SNC foi o mais freqüente, existindo em mais de metade dos casos.

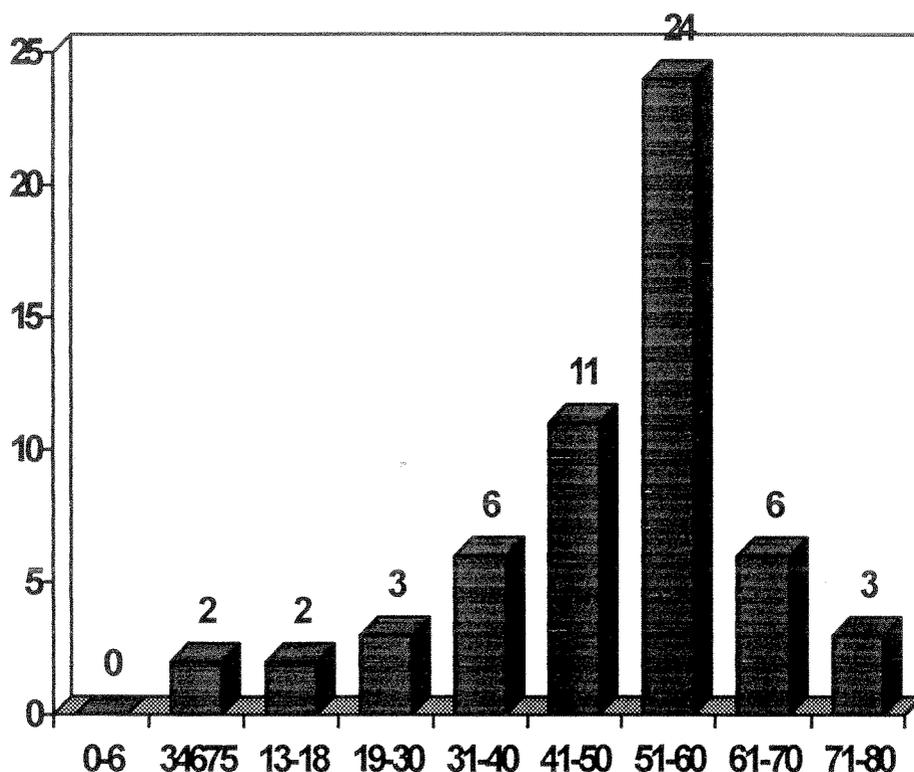
TAB.02 - FREQUÊNCIA DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

	Atípico	Anaplásico	Papilar	Total
<b>Nº casos</b>	<b>47</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>61(100%)</b>
Hiper celularidade	16	7	1	24(39,3%)
Áreas de necrose	18	9	1	28(45,9%)
Invasão SNC	35	3	zero	38(62,3%)
Pleomorfismo	15	4	1	20(32,8%)
+ 5 mit./ 10 campos	10	zero	1	11(18,0%)
+ 10 mit./10 campos	zero	11	zero	11(18,0%)

Quarenta e sete pacientes apresentaram meningeomas que foram considerados como atípicos tendo recidivado em 20 casos (42,55%). Onze pacientes tiveram diagnóstico de tumor anaplásico, com 5 recidivas (45,45%) e em 3 pacientes o tumor tinha características papilar, não sendo encontrada recidiva nesse grupo (Figura 5). A maioria (10 casos) teve uma recidiva, em 4 pacientes os tumores recidivaram 2 vezes, em 2 pacientes isto ocorreu 3 vezes e em 3 pacientes, 4 vezes.

A idade nesse grupo variou de 7 a 80 anos, sendo mais freqüente na 6ª década (Figura 6).

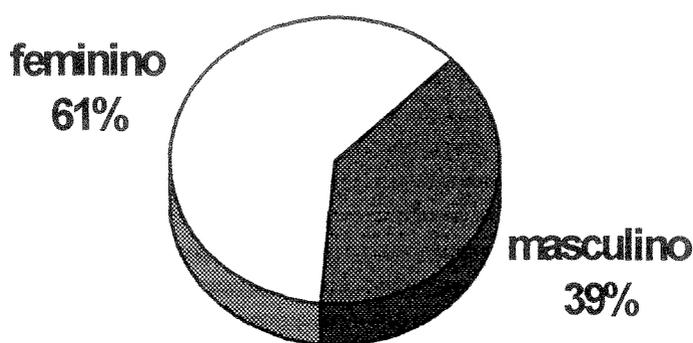
FIGURA 06 - MENINGEOMAS NÃO TÍPICOS: DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA (Nº DE CASOS)



Houve predomínio das mulheres com 37 casos (60,66%) e 24 pacientes (39,34%) eram homens (figura 07). A localização supratentorial predominou com 58 casos, sendo mais freqüente na região frontal (23 casos).

Os dados clínicos e tratamento complementar não foram possíveis de avaliar pelo fato da maioria dos prontuários serem incompletos ou não terem sido encontrados. Optamos então por utilizar somente o dado de ressecção completa ou não do tumor, encontrado na descrição cirúrgica, e que foi fundamental para definição de recidiva.

FIGURA 07 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO (%)



### 4.3. RECEPTORES HORMONAIS

Foi realizada técnica imuno-histoquímica para receptores hormonais em 116 casos de meningeoma:

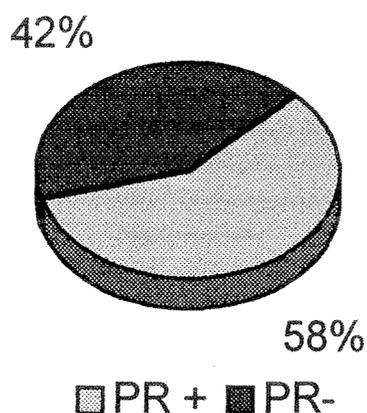
♦ em 56 dos 61 **casos** considerados atípico/anaplásico/papilar (em 5 casos o bloco não foi encontrado);

♦ e em 60 **controles** de tumores típicos, sem recidiva, escolhidos aleatoriamente.

Não existiram diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo, idade e localização entre os dois grupos.

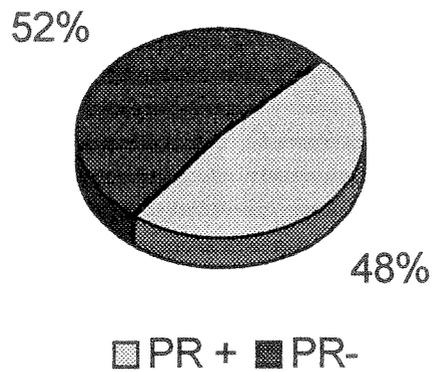
Dos 60 **controles**, 35 (58,33%) apresentaram positividade para receptor progesterônico e 25 (41,67%) foram negativos (figura 08). Todos foram negativos para receptor estrogênico.

FIG.08 - MENINGEOMAS TÍPICOS: RECEPTOR DE PROGESTERONA



Do grupo *atípico/anaplásico/papilar* , 27 (48,21%) foram positivos para receptor de progesterona e 29 (51,78%) foram negativos (Figura 09 eTabela 3). Todos os casos foram negativos para receptor de estrogênio.

FIG.09 - MENINGEOMAS NÃO TÍPICOS: RECEPTOR DE PROGESTERONA



TAB. 03-IMUNO-REATIVIDADE PARA RECEPTOR DE PROGESTERONA EM MENINGEOMAS ATÍPICO/ANAPLÁSICO/PAPILAR (Nº DE CASOS):

	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ATÍPICO	23	23	46
ANAPLÁSICO	03	06	09
PAPILAR	01	ZERO	01
TOTAL	27	29	56

Analisando os resultados através de tabelas 2x2, não houve diferença estatisticamente significativa entre o estado de receptor de progesterona e o tipo histológico definido como típico e não típico. (tabela 4). A análise por grupo (atípico e anaplásico/papilar), também não mostrou diferença significativa (tabelas 5 e 6).

Considerando individualmente os critérios para seleção dos casos, a presença de necrose e de grande número de mitoses foram os que mostraram diferença maior entre tumores positivos e negativos para receptor de progesterona, embora sem diferença estatisticamente significativa (tabelas 7 a 11). Os meningiomas que apresentavam concomitantemente invasão do SNC e necrose, assim como invasão e aumento da taxa mitótica, foram mais negativos para receptor de progesterona de maneira significativa estatisticamente ( $p=0,016$  e  $p=0,038$  respectivamente) (tabelas 12 e 13). Quando existia soma dos três critérios, também o tumor era mais PR negativo ( $p=0,044$  - tabela 17).

A recidiva entre tumores atípicos e anaplásicos foi maior no grupo negativo para receptor de progesterona, embora sem significância estatística (Tabela 18).

Tabela 4 - Tipo histológico e receptor de progesterona

	Atip/Anap	Típico	Total
PR +	27	35	62
PR -	29	25	54
Total	56	60	116

$$\chi^2 = 1,19; p = 0,2749$$

Tabela 5 - Meningeomas atípicos e receptor de progesterona

	Atípico	Típico	Total
PR +	23	35	58
PR-	23	25	48
Total	46	60	106

$\chi^2=0,73;p=0,3929$

Tabela 6 - Meningeomas anaplásico/papilar e receptor de progesterona

	Anapl/papilar	Típico	Total
PR+	04	35	39
PR-	06	25	31
Total	10	60	70

Teste de Fisher:  $p=0,23$

Tabela 7 - Hiper celularidade e receptor de progesterona

	Com Hiper cel.	Sem Hiper cel.	Total
PR+	9	53	62
PR-	11	43	54
Total	20	96	116

$\chi^2=0,69;p=0,4050$

Tabela 8 - Anaplasia e receptor de progesterona

	com anaplasia	sem anaplasia	Total
PR+	10	52	62
PR-	8	46	54
Total	18	98	116

$\chi^2=0,04;p=0,8453$

Tabela 9 - Aumento de mitoses e receptor de progesterona

	com mitoses	sem mitoses	Total
PR+	8	54	62
PR-	12	42	54
Total	20	96	116

$\chi^2=1,76;p=0,1850$

Tabela 10 - Necrose e receptor de progesterona

	com necrose	sem necrose	Total
PR+	9	53	62
PR-	14	40	54
Total	23	93	116

$\chi^2=2,36;p=0,1241$

Tabela 11 - Invasão do SNC e receptor de progesterona

	com invasão	sem invasão	Total
PR+	16	46	62
PR-	19	35	54
Total	35	81	116

$\chi^2=1,20;p=0,2723$

Tabela 12 - Invasão + Necrose e receptor de progesterona

	com I + N	sem I + N	Total
PR +	zero	62	62
PR -	08	46	54
Total	08	108	116

Teste de Fisher:  $p=0,0016^*$

Tabela 13 - Invasão + Aumento de mitoses e receptor de progesterona

	com I + M	sem I+M	Total
PR +	01	61	62
PR -	06	48	54
Total	07	109	116

Teste de Fisher:  $p=0,0381^*$

Tabela 14 - Invasão + Anaplasia e receptor de progesterona

	com I + A	sem I + A	Total
PR +	04	58	62
PR -	06	48	54
Total	10	106	116

Teste de Fisher:  $p=0,2871$

Tabela 15 - Necrose + Aumento de mitoses e receptor de progesterona

	com N + M	sem N + M	Total
PR +	05	57	62
PR -	06	48	54
Total	11	105	116

$\chi^2=0,31; p=0,5763$

Tabela 16 - Necrose + Anaplasia e receptor de progesterona

	com N + A	sem N + A	Total
PR +	05	57	62
PR -	04	50	54
Total	09	107	116

Teste de Fisher:  $p=0,5873$

Tabela 17 - Necrose + Aumento de mitoses + Invasão e PR

	com N+M+I	sem N+M+I	Total
PR +	zero	62	62
PR -	04	50	54
Total	04	112	116

Teste de Fisher:  $p=0.044^*$

Tabela 18 - Recidiva Atípicos/anaplásicos e PR

	com recidiva	sem recidiva	Total
PR+	8	19	27
PR-	16	13	29
Total	24	32	56

$\chi^2=3,72;p=0,05360$

Tabela 19 - Recidiva atípicos e PR

	com recidiva	sem recidiva	Total
PR +	07	16	23
PR -	12	11	23
Total	19	28	46

$\chi^2=2,24;p=0,1343$

Tabela 20 - Recidiva anaplásico/papilar e PR

	com recidiva	sem recidiva	Total
PR +	01	02	03
PR -	05	02	07
Total	06	04	10

Teste de Fisher:  $p=0,3333$

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1. EPIDEMIOLOGIA:

Os meningeomas são os tumores intracranianos não gliais mais freqüentes, com incidência variando de 9 a 20% segundo diferentes autores, ficando em geral em torno de 15%. Na nossa série, perfazem 13,70% dos tumores intracranianos com diagnóstico confirmado.

Foram mais freqüentes no sexo feminino com uma proporção de aproximadamente 2:1, concordando com dados da literatura.

São tumores de crescimento lento, sendo geralmente mais freqüentes em idades mais avançadas, algumas vezes diagnosticados como achado ocasional em autópsias (Codd & Kurland, 1985). Nossos casos são provenientes, exclusivamente, de extirpação cirúrgica, não tendo sido incluídos casos de autópsia.

Alguns autores (Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986; Younis et al., 1995) sugerem que os tumores mais agressivos sejam mais freqüentes no sexo masculino e em faixas etárias mais precoces. Na nossa casuística, não houve diferença significativa entre tumores típicos e atípicos/anaplásicos em relação ao sexo, predominando em mulheres também no segundo grupo. Nos dois grupos a incidência foi maior na 5ª década.

## 5.2. COMPORTAMENTO BIOLÓGICO:

A diferenciação entre tumores com comportamento benigno (típicos) daqueles com comportamento mais agressivo tem sido identificada há vários anos, mas uma distinção clínica e patológica entre eles não está bem estabelecida.

Apesar de os meningiomas usualmente serem histologicamente benignos, eles exibem uma tendência de recorrer mesmo após excisão cirúrgica completa. A taxa de recorrência varia de 3,3% (Wertheimer et al., 1959) a 29% (Melamed et al., 1979).

Certamente o fator mais importante no resultado clínico dos meningiomas é a localização e ressecabilidade da neoplasia. Tumores que apresentam características citológicas e padrão histológico similares podem mostrar diferenças significativas na resposta clínica dependendo da sua localização. Um meningioma de convexidade, que pode ser completamente removido, tem um prognóstico muito melhor que um tumor com exatamente a mesma estrutura histológica envolvendo o clívus, região do forame magno ou área contendo grandes ramos arteriais, que dificultam a ressecção cirúrgica.

Do ponto de vista do aspecto microscópico do tumor, o problema de predizer um comportamento maligno em meningiomas tem sido largamente discutido na literatura (Markwalder et al., 1983; Boker, Meurer & Gullotta, 1985; Jaaskelainen, Haltia & Servo, 1986; Kostron, Daxenbichler & Maier, 1990; Younis et al., 1995).

O número de casos de meningiomas atípicos e malignos revisados na maioria dos artigos é, entretanto, pequeno. A única grande série foi a de Jaaskelainen et al. (1986) que descreveram 53 meningiomas atípicos e anaplásicos analisando dados clínicos, radiológicos e recorrência do tumor. Estes autores

demonstraram que a taxa de recorrência após ressecção cirúrgica completa foi de 3% para meningiomas típicos, 38% para atípicos e 78% para anaplásicos. Os nossos resultados, analisando 61 meningiomas atípicos e anaplásicos, estão de acordo com esse estudo, com um índice de recidiva de 3,78% entre tumores típicos, 42,55% entre os atípicos e 45,45% entre os anaplásicos.

A freqüência dos meningiomas com características de maior malignidade (atípico/anaplásico/papilar) varia, de acordo com os critérios utilizados, de 0,9% (Fogelholm, Uutela & Munos, 1984) a 19% (Kostron, Daxenbichler & Maier, 1990). Na nossa série esteve presente em 24,78% dos meningiomas examinados. Essa freqüência um pouco mais elevada pode ser explicada pelo fato de a amostra ser originada de um serviço de referência em neuropatologia, possuindo casos de diagnóstico difícil ou duvidoso, vistos em consultoria.

Em geral a presença de mitoses, o polimorfismo nuclear e a invasão cerebral têm sido descritos entre os fatores associados a um pior prognóstico. Boker, Meurer & Gullotta (1985) constataram diferença estatisticamente significativa entre um grupo de meningiomas com recidiva e outro sem recidiva em relação à presença de figuras mitóticas (8,3 e 28,6%), polimorfismo nuclear (3,5 e 23,8%) e invasão cerebral (1,3 e 21,7%) e sugeriram que a combinação desses três fatores traz um risco muito alto de recidiva.

Os critérios utilizados por nós para avaliar a histopatologia do tumor estão de acordo com as linhas básicas descritas pela Organização Mundial de Saúde (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993). Algumas características histológicas têm sido associadas com um comportamento mais maligno, embora não exista um consenso em relação ao peso de cada uma nem sobre a valorização dos critérios

individualmente. Uma diferenciação exata entre tumores atípicos e anaplásicos permanece um pouco subjetiva.

Nós levamos em consideração a presença de alguns fatores em associação, como a hiper celularidade, tanto focal como difusa que esteve presente em 39,34% dos casos. A presença de necrose, que denota um crescimento tumoral mais rápido que seu suprimento sangüíneo, foi vista em 45,9% dos meningeomas considerados de maior malignidade. A presença de anaplasia citológica com aumento da taxa núcleo/citoplasma também foi considerada, aparecendo em 32,79% dos casos.

A invasão microscópica do SNC formando nódulos que adentram o cérebro subjacente é um importante indicativo de pior prognóstico, pois em geral os meningeomas comprimem o tecido cerebral sem invadi-lo. Este critério esteve presente na maioria dos nossos tumores atípicos e anaplásicos (62,3% dos casos).

Sendo os meningeomas tumores considerados benignos, a taxa mitótica costuma ser baixa e poucas mitoses são encontradas na microscopia óptica convencional. Um aumento da taxa mitótica acima de 5 mitoses por 10 campos de grande aumento também foi considerada como critério para diagnóstico de meningeoma atípico, estando presente em 18,03% dos casos. Quando essa taxa era mais elevada (mais de 10 mitoses por 10 campos de grande aumento), o tumor foi considerado anaplásico. Segundo Maier et al. (1992), somente a atividade mitótica elevada já é critério de definição de atipia/anaplasia.

A recidiva no nosso grupo ocorreu em 13,01% do total de meningeomas, sendo de apenas 3,78% nos tumores típicos e maior no grupo considerado como atípico/anaplásico (42,55% e 45,45% respectivamente). Dessa forma, usando como

parâmetros somente características histológicas, foi possível diferenciar de maneira adequada o risco de recorrência de um tumor individual.

### 5.3. RECEPTORES HORMONAIIS

Desde a primeira descrição feita por Donnel, Meyer & Donegan(1979), da presença de receptores hormonais em 4 de 6 meningiomas estudados, muitos trabalhos têm sido publicados a esse respeito (Tabela 21).

A maioria dos autores estudou os meningiomas através de homogeneizado de tecido, e somente alguns trabalhos mais recentes utilizam técnica imuno-histoquímica (Halper et al., 1989; Waelti & Markwalder, 1989; Schrell et al., 1990; Perrot-Appianat, Groyer-Picard & Kujas, 1992; Brandis et al., 1993; Carroll, Glowacka & Black, 1993), ou hibridização in situ (Carroll, Glowacka & Black, 1993).

Os receptores de estrógenos não são detectados na maioria dos estudos com diferentes técnicas e, quando presentes, as concentrações são muito baixas não podendo ser consideradas. Atualmente parece definido que os estrógenos não têm um papel importante na proliferação dos meningiomas.

Os receptores de progesterona, de forma contrária, têm sido detectados em grande porcentagem dos meningiomas, levando a crer que a biossíntese de PR não está relacionada com ER nestes tumores, de forma diferente do que acontece em outros tecidos, onde a presença de PR é regulada pelos estrógenos.

Está claro que somente a positividade nuclear deve ser considerada, pois o receptor deve estar no núcleo para ser biologicamente ativo.

A maioria dos casos apresenta um padrão heterogêneo de positividade, existindo um mosaico com áreas positivas e outras negativas dentro do mesmo tumor (Perrot-Applanat, Groyer-Picard & Kujas, 1992; Brandis et al., 1993).

Na nossa série, encontramos uma positividade para PR em 62 dos 116 casos estudados (53,4%), sendo de 58% nos tumores típicos e de 48% nos atípicos /anaplásicos. Todos os tumores foram positivos de forma heterogênea e somente o núcleo esteve corado.

A positividade para ER não foi encontrada em nenhum caso, confirmando os dados de literatura.

A função biológica dos hormônios sexuais em meningeomas, seu papel na proliferação do tumor e mecanismo de ação permanecem desconhecidos (Matsuda et al., 1994). Existem alguns relatos indicando interação entre hormônios sexuais e receptor para fator de crescimento epidérmico (EGF) que pode estar implicado na estimulação do crescimento do tumor e tumorigênese (Koper et al., 1990).

Alguns estudos tem sido feitos em relação à resposta celular a hormônios e anti-hormônios em cultura de células de meningeomas, mas com resultados contraditórios. Jay et al. (1985) observaram estimulação do crescimento de meningeomas após a incubação com estrógeno e progesterona, enquanto Adams et al. (1990) não conseguiram detectar efeito hormonal ou supressão significativa do crescimento após incubação com progesterona.

A confirmação desses dados é fundamental para que seja avaliada a possibilidade de tratamento hormonal nos pacientes que não podem ser submetidos a procedimento cirúrgico. Esta é a única terapêutica possível atualmente, já que a radioterapia e a quimioterapia não apresentam resultado satisfatório.

Tabela 21- Estudos de receptores hormonais em meningiomas.

	PR+	ER+	Total	Técnica
Poisson et al.(1980)	NR	20	22	DCC
Magdalenat et al.(1982)	39(93%)	40	42	DCC
Markwalder et al. (1983)	26(76%)	20*	34	DCC
Cahill et al.(1984)	9 (39%)	4 (17%)	23	DCC
Blankenstein et al.(1986)	NR	5	21	DCC
Ironside et al.(1986)	24(53%)	zero	45	DCC
Lesch et al.(1986)	76%	11%	70	DCC
Lesch et al.(1987)	53(76%)	36(51%)	70	IE
Waelti et al.(1989)	5(83%)	NR	6	IH
Kostron et al. (1990)	40(69%)	NR	58	DCC
Piquer et al.(1991)	32(72%)	01	39	DCC
Perrot-Appl. et al. (1992)	26 (72%)	zero	36	IH
Carrol et al. (1993)	21 (64%)	NR	33	HIS
	7 (63%)		11	IH
Brandis et al. (1993)	37 (61%)	zero	61	IH
Hilbig (1995)	62(53%)	zero	116	IH

NR = não realizado; DCC = Dextran-coated charcoal; IH = Imunohistoquímica;  
HIS = Hibridização in situ; IE = Imunoenzimático.

\*níveis muito baixos.

#### 5.4. A TÉCNICA IMUNO-HISTOQUÍMICA:

O método utilizado para determinar a expressão de receptor de estrógeno e progesterona nos tecidos até recentemente estava baseado na ligação de estradiol marcado a receptores presentes em homogeneizado de tecido (análise baseada em citosol). Estes ensaios dão uma medida quantitativa do conteúdo de receptor hormonal presente, mas o método é imperfeito, devido à possibilidade de erros de amostragem no tecido usado para preparar o citosol (se continha poucas ou muitas células tumorais), pois fornece apenas um valor médio baseado na mistura de células presente. Além disso, essa técnica exige receptor hormonal biologicamente ativo (tecido fresco ou congelação) e pode ser afetado por hormônios endógenos os quais competem pelo receptor com as substâncias marcadas .

Outra dificuldade da análise do citosol é quando a amostra obtida por biópsia é escassa ou quando existe grande quantidade de necrose. Nestes casos muitas vezes é impossível obter resultados satisfatórios com o homogeneizado de tecido. A técnica também não nos permite visualizar a localização precisa dos receptores e o hormônio pode se ligar a proteínas celulares que não são receptores, como a albumina, algumas vezes com resultados falso-positivo.

Atualmente, através de técnica imuno-histoquímica, a detecção do receptor hormonal pode ser feita indiretamente utilizando a ligação com hormônio e usando então anticorpo contra a molécula do hormônio, ou diretamente pelo uso da reatividade imunológica da proteína receptora com um anticorpo anti-receptor. Ambos os métodos permitem análise direta dos sítios receptores dentro das células tumorais.

Certamente a pesquisa direta sempre dá melhores resultados, mas isto só foi possível com a disponibilidade de anticorpos monoclonais que reconhecem epitopos da proteína receptora de estrógeno e progesterona (anticorpos anti-receptores). Esta avaliação direta tem suplantado os métodos mais antigos e tem provado ser superior às análises com citosol (Taylor & Cote, 1994; Tesch et al., 1993).

As primeiras tentativas de usar uma análise de anticorpo receptor de estrógeno foi feita por Pertschuk (1980), utilizando tecido de congelação em carcinoma de mama (Taylor & Cote, 1994). A partir de então, mas principalmente depois dos trabalhos de Press e Greene (1988), o desenvolvimento de anticorpos monoclonais para o hormônio receptor permitiu uma avaliação mais adequada da presença de receptor hormonal no tecido. Na atualidade, muitos anticorpos anti-receptores são disponíveis comercialmente.

São vantagens da imuno-histoquímica em comparação com estudos em citosol:

1. Ensaio imuno-histoquímico podem ser usados em amostras muito pequenas de tecido e em preparações citológicas como em aspirados de agulha fina.

2. Inicialmente a técnica era restrita a tecidos de congelação, mas posteriormente tornou-se claro que tecidos rotineiramente processados, fixados em formalina e embebidos em parafina também poderiam ser usados para análise do conteúdo de receptores. Esta capacidade tornou-se extremamente importante permitindo o início de estudos retrospectivos.

3. O receptor hormonal pode ser avaliado diretamente no interior da célula, evitando que um tumor seja considerado positivo quando somente células não tumorais são marcadas.

Os métodos de ligação imuno-histoquímica indireta usados antigamente mostravam reação nuclear e citoplasmática. Os ensaios usando anticorpos anti-receptor (tanto estrógeno como progesterona), tem demonstrado localização nuclear e a coloração citoplasmática que ocasionalmente está presente parece não ser representativa do receptor de estrógeno e progesterona e deve ser desconsiderada na interpretação dos resultados (Taylor & Cote, 1994 ; Perrot-Applanat et al., 1992).

4. Os resultados da análise imuno-histoquímica podem ser obtidos rapidamente e ficam gravados de forma permanente podendo serem revisados no futuro.

Uma vasta literatura tem sido desenvolvida fazendo correlação entre técnica imuno-histoquímica e métodos de análise baseados em citosol, principalmente em carcinoma mamário. Os resultados são extremamente consistentes com concordância variando de 77 a 90%. Testes bioquímicos falso-negativos podem ser devidos a erros de amostragem ou a presença de hormônio endógeno que se liga ao receptor fazendo com que fique indisponível para análise (pacientes pré-menopausa ou usando terapia endócrina). Resultados bioquímicos falso-positivo podem ser atribuídos à ligação com proteínas não receptora ou à presença de tecido não tumoral positivo na amostra. Estes achados determinam uma superioridade da imuno-histoquímica sobre os ensaios que utilizam homogeneizado de tecido por refletir melhor o estado de receptor do tumor.

5. Outra vantagem descrita por Tesch, Shawwa & Henderson (1993), é a redução dos custos em 65% se comparado com DCC. Este autor ressalta o problema da baixa sensibilidade (89%) e especificidade (82%) em predizer a resposta hormonal com DCC. Além disso são necessárias grandes quantidades de

tecido fresco, fazendo com que 20 a 30% dos tumores recebidos para estudo não possam ser analisados por insuficiência de tecido.

Waelti & Markwalder (1989) foram os primeiros a comparar procedimento IH com dosagem bioquímica em meningiomas e encontraram positividade para PR em 5 de 6 casos estudados nas 2 técnicas.

Halper et al.(1989), também comparando as técnicas em meningiomas encontraram um grau de concordância de 86% entre DCC e IH. Estes autores estudaram 52 pacientes com meningiomas encontrando positividade para PR em 62% dos casos e ER negativo em todos os casos pela IH.

Maxwell et al. (1993) avaliaram 9 meningiomas através de IH e hibridização in situ usando tecido de congelação encontrando 88% de positividade para PR e zero para ER, houve concordância entre as duas técnicas utilizadas em todos os casos.

## 5.5. PROGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS RELACIONADO COM PRESENÇA DE PR:

Receptores de progesterona têm sido detectados em vários tecidos normais como epitélio uterino, células musculares, estroma e epitélio ductal e lobular da mama, leptomeninges, células lúteas do ovário, células do parênquima pulmonar e pituitária. Em tecidos neoplásicos, os carcinomas de mama, ovário, endométrio e meningeomas mostraram-se positivos (Press & Greene, 1988; Matsuda et al., 1994).

Já está bem definido que, pelo menos em carcinoma de mama, os receptores hormonais se correlacionam com grau de diferenciação e resposta clínica do tumor. Alguns autores tentam correlacionar a presença destes receptores com prognóstico em outros tipos de tumores (Taylor & Cote, 1994; Brandis et al., 1993; Tesch, Sawwa & Henderson, 1993).

Em meningeomas, alguns trabalhos (Martuza, Miller & MacLaughlin, 1985; Blaauw, Blankenstein & Lamberts, 1986; Ironside et al., 1986; Lesch et al., 1987; Halper et al., 1989) não conseguiram encontrar diferenças entre o estado de receptor hormonal e o tipo histológico. Entretanto, nenhuma avaliação controlada, utilizando técnica adequada e número satisfatório de casos foi realizada.

Ironside et al. (1986) estudaram 45 pacientes e apenas 3 apresentavam características de malignidade, sendo todos negativos, porém o grupo estudado foi pequeno e não mostrou diferença significativa.

Estudos de Piquer et al. (1991) demonstram níveis mais baixos de PR em meningeomas com necrose e com taxa mitótica aumentada (+5 mit./10 campos). No nosso estudo essa associação não foi estatisticamente significativa, mas se o tumor

apresentava também invasão do SNC, a associação com negatividade para PR tornava-se mais clara, apresentando significância estatística ( $p=0,044$ ).

Kostron, Daxenbichler & Maier (1990) demonstraram maior recorrência a curto prazo em meningiomas atípicos/anaplásicos PR negativos.

Perrot-Applanat, Groyer-Picard & Kujas (1992), estudaram 36 meningiomas com IH para PR e correlacionaram com o potencial proliferativo medido pela presença de KI-67, um antígeno presente apenas em células em proliferação. Vinte e sete tumores foram avaliados com KI-67, sendo a taxa média de proliferação de 2,4 em tumores PR positivos e 3,8 em PR negativos, o que não foi estatisticamente significativo usando teste de Wilcoxon. Dos 36 meningiomas, 5 foram considerados anaplásicos e destes, 4 foram PR negativos.

Brandis et al. (1993) estudaram 53 meningiomas benignos e 8 não benignos (3 atípicos e 5 anaplásicos) usando imuno-histoquímica em tecido de congelação. Dos tumores benignos, 66% foram PR positivos enquanto apenas 25% dos não benignos eram PR positivos ( $p<0,05$ ), mas este dado foi verdadeiro somente para população masculina. Nas mulheres, a diferença entre benignos e malignos em relação a PR não foi significativa.

O nosso estudo é o primeiro a usar um número grande de tumores atípicos/anaplásicos e fazer uma avaliação comparativa destes com tumores típicos, com o objetivo de tentar resolver essa questão.

Na nossa série, 58,3% dos tumores típicos apresentaram positividade para PR enquanto 48,2% dos atípicos/anaplásicos foram PR positivos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. Analisando separadamente o grupo de atípicos e

anaplásico/papilar comparando com tumores típicos, também não houve diferença significativa.

Entretanto, aqueles tumores que apresentaram invasão do SNC associada ao aumento da taxa mitótica ou a áreas de necrose, ou ainda os três critérios concomitantes, mostraram-se mais negativos para PR se comparados com controles, de maneira significativa ( $p=0,038$ ,  $p=0,0016$  e  $p=0,044$ , respectivamente).

Como esses são critérios básicos para definição de maior malignidade, é possível dizer que os tumores que são mais malignos, baseados na soma desses critérios, também mostram maior negatividade para PR, e possivelmente terão menor benefício com terapêutica hormonal.

A recidiva foi maior entre tumores atípicos/anaplásicos que não mostraram coloração nuclear para PR. Dezesesseis tumores PR negativo recidivaram, enquanto apenas 8 PR positivos o fizeram ( $p=0,0536$ ). Estes dados foram similares ao estudo de Kostron et al. (1990), que mostraram maior recidiva a curto prazo entre meningiomas atípicos PR negativos.

## 6. CONCLUSÕES

1. Não existe diferença estatisticamente significativa em relação a sexo e idade entre tumores típicos e atípicos/anaplásicos.

2. A associação de características histológicas como hipercelularidade, presença de áreas de necrose, invasão do SNC, alta taxa núcleo/citoplasma e aumento da quantidade de mitoses foram suficientes para predizer uma maior possibilidade de recidiva no grupo considerado atípico e anaplásico (42,5% e 45,5%) em comparação com tumores típicos (3,8%).

3. Os receptores de estrógeno não apresentam importância no estudo dos meningiomas.

4. A maioria dos meningiomas (53,4%) apresenta positividade imunohistoquímica para receptores de progesterona.

5. Não houve diferença estatisticamente significativa, com relação à presença de receptores de progesterona e estrógeno, entre meningiomas considerados típicos ou atípico/anaplásico. Não é possível, portanto, utilizar este dado como um marcador isolado de prognóstico global em meningiomas, de forma semelhante ao que é feito em tumores de mama.

6. A presença da associação de invasão do SNC e necrose ou aumento da taxa mitótica, ou ainda a presença das três características de forma concomitante, mostrou maior negatividade para receptores de progesterona se comparado com grupo controle. Isso leva a crer que tumores com essas características histológicas possivelmente terão pior resposta a tratamento hormonal.

7. Entre os tumores atípicos/anaplásicos, houve maior índice de recidiva naqueles que foram negativos para PR, com uma tendência apontando para significância estatística. Serão necessários outros estudos para avaliar especificamente se a negatividade para PR pode ser utilizada como indicador de maior chance de recidiva.

## 7. BIBLIOGRAFIA

Adams, E.F.; Schrell, U.; Honegger, J. et al. Effects of steroids and EGF on the growth of meningiomas. **Acta Endocrinol. (Suppl.)** 120:257-260, 1989.

Adams, F.C.; Schrell, U.M.; Fahlbusch, R. and Thierauf, P. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. **J. Neurosurg.** 73:750-755, 1990.

Adegbite, A.B.; Moe I.Khan; Pain K. W. E. & Than L.K. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. **J. Neurosurg.** 58: 51-56, 1983.

Alguacil-Garcia, A.; Pettigrew, N.M. & Sima, A.A.F. Secretory meningioma: A distinct subtype of meningioma. **Am J. Surg. Pathol.** 10: 102, 1986.

Barker, D.J.; Weller, R.O. & Garfield, J.S. Epidemiology of primary tumours of the brain and spinal cord. A regional survey in southern England. **J. Neurol. Neurosurg. Psy.** 39:290-296, 1976.

Battersby, R.; Ironside, J.W. & Maltby, E.L. Inherited multiple meningiomas: A clinical, pathological and cytogenetic study of an affected family. **J. Neurosurg.** 62:163-168, 1985.

Bayer, E. ; Skutecsky, E. & Wilchek, M. The avidin-biotin complex and affinity cytochemistry. **Meth. Enzymol.** 62:308-315, 1979.

Bellur, S.N.; Chandra, V. & Anderson, R.J. Association of meningiomas with obesity. **Ann. Neurol.** 13:346-347, 1983.

Bickerstaff, E.R.; Small, J.M. & Guest, I.A. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. **J. Neurol. Neurosurg. Psy.** 21:89-91, 1958.

Blaauw, G.; Blankenstein, M.A. & Lamberts, W.J. Sex Steroid Receptors in Human Meningeomas. **Acta Neurochir.** 79:42-47, 1986.

Blankenstein, M.A.; Berns, P.M.J.J.; Mulder, E. & Thijssen, J.H.J. Search for Estrogen Receptors in Human Meningeoma Tissue Sections with a Monoclonal Antibody against the Human Estrogen Receptor. **Cancer Res. (Suppl.)** 46:4268s-4270s, 1986.

Blankenstein, M.A.; Verlaat, J.W. & Croughs, R.J.M. Hormone Dependency of Meningeomas. **Lancet** 17:1381-1382, 1989.

Böker, D.K.; Meurer, H. & Gullotta, F. Recurring intracranial meningiomas. Evaluation of some factors predisposing for tumor recurrence. **J. Neurosurg. Sci.** 29:11-17, 1985.

Brandis, A.; Mirzai, S.; Tatagiba, M. et al. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: Correlation with clinical and histological features. **Neurosurgery** 33:212-218, Aug, 1993.

Burns, P.E.; Jha, N. & Bain, G.O. Association of breast cancer with meningeoma. **Cancer** 58:1537-1539, 1986.

Cahill, D.W.; Bashirelahi, N.; Solomon, L.W. et al. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. **J. Neurosurg.** 60:985-993, 1984.

Carrol, R.S.; Glowacka, K.D. & Black, P.M. Progesterone receptor expression in meningiomas. **Cancer Res.** 53: 1312-1316, 1993.

Chan, L. & O Malley , B.W. Steroid Hormone Action:Recent Advances. **Ann. Int. Med.** 89:694-701, 1978.

Chan, L. & O Malley, B.W. Mechanism of action of the sex steroid hormones (First part). **N. Engl. J. Med.** 294:1322-1328, 1976.

Chan, L. & O Malley, B.W. Mechanism of action of the sex steroid hormones (Secound part). **N. Engl. J. Med.** 294:1372-1381, 1976.

Chan, L. & O Malley, B.W. Mechanism of action of the sex steroid hormones (Third part). **N. Engl. J. Med.** 294:1430-1437, 1976.

Codd, M.B. & Kurland, L.T. Descriptive Epidemiology of Primary Intracranial Neoplasms. **Prog. Exp. Tumor Res.** 29: 1-11, 1985.

Courriere, P.; Tremoulet, M.; Eche, N. & Armand, J.-P. Hormonal Steroid Receptors in Intracranial Tumours and their Relevance in Hormone Therapy. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol.** 21:711-714, 1985.

Cushing, H. & Eisenhardt, L. Meningeomas: their classification, regional behaviour, life history and surgical end results. Thomas(ed): Baltimore, 1938.

Davis, C. Meningeomas and Sex Hormones. **Eur. J. Cancer** 26:859-869, 1990.

Donnel, M.S.; Meyer, G.A. & Donegan, W.L. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. **J.Neurosurg.** 50:499-502, 1979.

Fields, W.S. Primary Brain Tumors. A review of Histologic Classification, Springer-Verlag: New York, 1989.

Fogelholm, R.; Uutela, T. & Munos, K. Epidemiology of central nervous system neoplasms. A regional survey in central Finland. **Acta Neurol. Scand.** 69:129-136.1984.

Grunberg, S.M.; Weiss, M.H.; Spitz, I. et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. **J. Neurosurg.** 74: 861-866, 1991.

Halper, J.; Colvard, D.S.; Scheithauer, B.W. et al. Estrogen and Progesterone Receptors in Meningiomas: Comparison of Nuclear Binding, Dextran-Coated Charcoal, and Immunoperoxidase Staining Assays. **Neurosurg.** 25:546-553, 1989.

Horowitz K.; McGuire W.; Pearson O. et al.. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. **Science** , 189:725-727, 1975.

Ironside, J.W.; Battersby, R.D.E.; Dangerfield, V.J. et al. Cryostat section assay of oestrogen and progesterone receptors in meningiomas: a clinicopathological study. **J. Clin. Pathol.** 39:44-50, 1986.

Jaaskelainen, J.; Haltia, M. & Servo, A. Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, Surgery, Radioterapy and Outcome. **Surg. Neurol.** 25:233-42, 1986.

Jaaskelainen, J.; Haltia, M. & Laasonen, E. The Growth Rate of Intracranial Meningiomas and Its Relation to Histology. **Surg. Neurol.** 24:165-72, 1985.

Jay, J.R.; MacLaughlin, D.T.; Riley, K.R. & Martuza, R.L. Modulation of meningioma cell growth by sex steroid hormones in vitro. **J. Neurosurg.** 62:757-762, 1985.

Katsuyama, J.; Papenhausen, P.R.; Herz, F. et al. Chromosome Abnormalities in Meningiomas. **Cancer Gen. Cytogenet.** 22:63-68, 1986.

Kepes, J.J. Electron microscopic studies of meningiomas. **Am. J. Pathol.** 39:499-502, 1961.

Kepes, J.J. Meningiomas: Biology, Pathology and differential Diagnosis. Masson: New York, 1982.

Kepes, J.J. The Histopathology of Meningiomas. A reflection of Origins and Expected Behavior? *J. Neuropathol. Exper. Neurol.* 45:95-107, 1986.

Kleihues, P.; Burger, P.C. & Scheithauer, B.W. The New WHO Classification of Brain Tumors. *Brain Pathol.* 3:255-268, 1993.

Koper, J.W.; Foekens, J.A.; Braakman, R. & Lamberts, S.W. Effects of progesterone on the response to epidermal growth factor and other growth factors in cultured human meningioma cells. *Cancer Res.* 50(9):2604-7, May 1990.

Kostron H.; Daxenbichler, G. & Maier, H. Steroidrezeptoren und atypische Histologie als prognostische Parameter bei Meningiomen. *Wiener Klin. Wochenschrift* 18:525-528, 1990.

Lamberts, S.W.J.; Tanghe, H.L.; Avazaat, C.J.J. et al. Mifepristone (RU 486) treatment of meningeomas. *J. Neurol. Neurosurg. Psy.* 55:486-490, 1992.

Lekanne Deprez, R.H.; Groen, N.A.; van Biezen, N.A. et al. A t(4;22) in a Meningeoma Points to the Localization of a Putative Tumor-Supressor Gene. *Am J. Hum. Gen.* 48:783-790, 1991.

Lesch, K.P. & Fahlbusch, R. Simultaneous Estradiol and Progesterone Receptor Analysis in Meningeomas. *Surg. Neurol.* 26:257-63, 1986.

Lesch, K.P.; Schott, W.; Engl, H.-G. et al. Gonadal steroid receptors in meningeomas. *J. Neurol.* 234:328-333, 1987.

Lopes, M.B.S. e VanderBerg, S.R.. Tumors of the Central Nervous System, *In* Fletcher, C.D.M. Diagnostic Histopathology of tumors. Churchill Livingstone: Edinburg, p.1161-1220,cap.26, 1995.

Magdelenat, H.; Pertuiset, B.F.; Poisson, M et al. Progesterin and estrogen receptors in meningioma. Biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases. **Acta Neurochir. (Wien)**, 64:199-215, 1982.

Maier, H.; Ofner, D.; Hittmair, A. et al. Classical, Atypical and Anaplastic meningiomas: three histopathological subtypes of clinical relevance. **J. Neurosurg.** 77:616-23, 1992.

Markwalder, T.M.; Seiler, R.W. & Zava, D.T. Antiestrogenic Therapy of meningiomas-A Pilot Study. **Surg. Neurol.** 24:245-249, 1985.

Markwalder, T.M.; Zava, D.T.; Goldhirsch, A. & Markwalder, R.V. Estrogen and Progesterone Receptors in meningiomas in Relation to Clinical and Pathologic Features. **Surg. Neurol.** 20:42-47, 1983.

Martuza, R.L.; Miller, D.C. & MacLaughlin, D.T. Estrogen and progesterin binding by cytosolic and nuclear fractions of human meningiomas. **J. Neurosurg.** 62:750-756, 1985.

Masson, T. Les Tumeurs Humaines. 2<sup>a</sup> ed. Maloine: Paris, 1956.

Matsuda, Y.; Kawamoto, K.; Kiya, K. et al. Antitumor effects of antiprogesterones on human meningioma cells *in vitro* and *in vivo*. **J. Neurosurg.** 80: 527-534, 1994.

Maxwell, M.; Galanopoulos, T.; Neville-Golden, J. & Antoniades, H.N. Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. **J. Neurosurg.** 78:456-462, 1993.

May, P.L.; Broome, J.C.; Path, M.R.C. et al. The prediction of recurrence in meningiomas. **J. Neurosurg.** 71:347-351, 1989.

Melamed, S., Sahar, A., Beller A.J. The recurrence of intracranial meningiomas. **Neurochir.** 22:47-51, 1979.

Metha, D.; Khatib, R. & Patel, S. Carcinoma of the breast and meningiomas. **Cancer** 51:1937-1940, 1983.

Mirra, S.S.; Tindall, S.C.; Check, I.J. et al. Inflammatory meningeal masses of unexplained origin. An ultrastructural and immunological study. **J. Neuropathol. Exper. Neurol.** 42: 453-458, 1983.

Oliveira, M.A.; Araujo, J.F.M. & Balbo, R.J. Meningiomas Múltiplos e Neurofibromatose. Relato de três casos. **Arq. Neuropsiquiatr.** 51(2):247-250, 1993.

Perrot-Appianat, M.; Groyer-Picard, M.T. & Kujas, M. Immunocytochemical study of Progesterone Receptor in Human Meningioma. **Acta Neurochir.(Wien)** 115:20-30, 1992.

Philippon, J.; Foncin, J.F.; Grob, R. et al. Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. **Neurosurg.** 14: 295-99, 1984.

Piquer, J.; Cerda, M.; Lluch, A. et al. Correlation of female steroid hormone receptors with histologic features in meningiomas. **Acta Neurochir. (Wien)** 110:38-43, 1991.

Poisson M.; Magdalenat, H.; Foncin JF. et al. Récepteurs d'estrogènes et de progestérone dans les méningiomes. **Rev Neurol.** 136:193-203, 1980.

Press, M.F. & Greene, G.L. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progestin receptors. **Endocrinol.** 122: 1165-1175, 1988.

Reubi, J.C.; Lamberts, S.W. & Palacios, J.M. Hormone Dependency of Meningeomas. **Lancet** 4:1099-1100, 1989.

Rubinstein, A.B.; Shein, M. & Reichenthal, E. The association of carcinoma of the breast with meningeoma. **Surg. Gynecol. Obstet.** 169:334-336, 1989.

Russell, D.S. & Rubinstein, L.J.. Pathology of Tumors of the Nervous System. Edward Arnold ed.: Londres, 5<sup>a</sup> ed., 1989.

Schenegg, J.F., Gomez, F., Lemarchand-Beraud, T. et al. Presence of sex hormone receptors in meningioma tissue. **Surg. Neurol.** 15: 415-418, 1981.

Schoenberg, B.S.; Christine, B.W. & Whisnant, J.P. The descriptive epidemiology of primary intracranial neoplasms: The Connecticut experience. **Am. J. Epidem.** 104:499-510, 1976.

Schrell, U.M.H.; Adams, E.F.; Fahlbusch, R. et al. Hormonal dependency of cerebral meningeomas. **J. Neurosurg.** 73:743-749, 1990.

Shlesinger, S. & Boop, W. Steroid hormone receptors in human meningeomas. A look at the past, present and the future. **Minnesota Med.** 68:544-545, 1985.

Shoenberg, B.S.; Christine, B.W. & Whisnant, J.P. Nervous system neoplasm and primary malignancies of other sites: the unique association between meningeoma and breast cancer. **Neurology (Minneap.)** 25:705-712, 1975.

Stojkovic, R.R.; Jovancevic, M. & Santel, D.J. Sex Steroid Receptors in Intracranial Tumors. **Cancer** 65:1968-1970, 1990.

Taylor, C.R. & Cote, R.J. Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist. W.B. Saunders : Philadelphia, 2<sup>a</sup> ed., 1994.

Tesch, M.; Shawwa, A. & Henderson, A.R. Immunohistochemical Determination of Estrogen and Progesterone Receptor Status in Breast Cancer. **Am.J.Clin.Pathol.** 99:8-12, 1993.

Tilzer LL, Plapp FV, Evans JP. et al. Steroid receptor proteins in human meningiomas. **Cancer** 49:633-36, 1982.

Waelti, E.R. & Markwalder, T.-M. Immunocytochemical evidence of Progesterone Receptors in Human Meningeomas. **Surg. Neurol.** 31:172-6, 1989.

Walker, A.E.; Robins,M. & Weinfeld, F.D. Epidemiology of brain tumours: The national survey of intracranial neoplasms. **Neurology** 35:219-226, 1985.

Wertheimer, P.; Lapras, C.; Tommasi M. et al. A propos des méningiomes récidivants et de huit observations. **Neurochir.** 2:72-90, 1959.

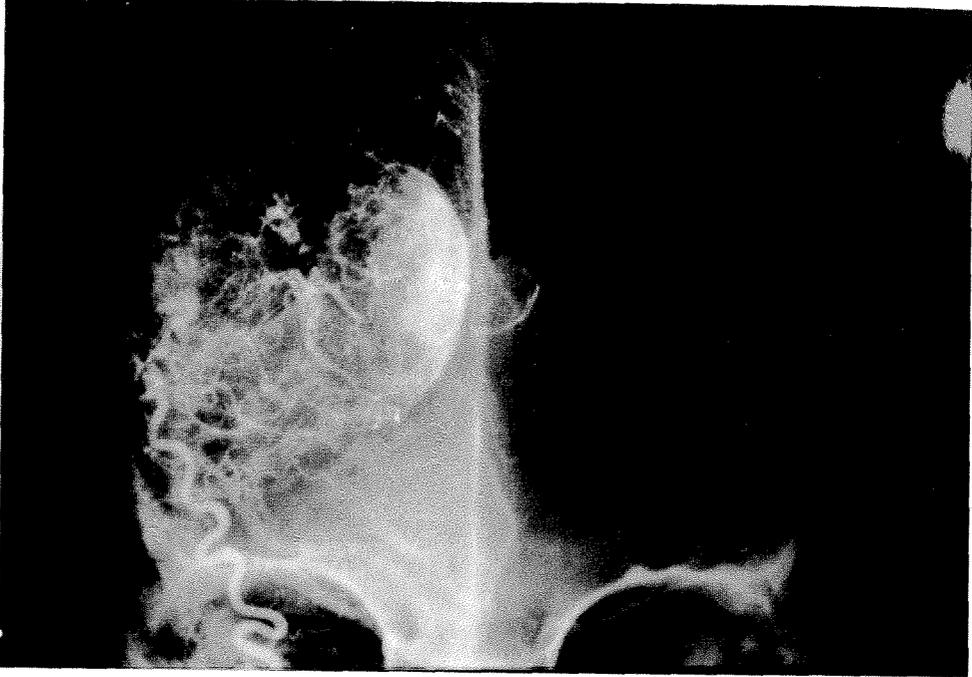
Whittle, I.R.; Foo, M.S.; Besser, M. & Vanderfield, G.K. Progesterone and Oestrogen receptors in meningiomas: Biochemical and clinicopathological considerations. **Aust. N. Z. J. Surg.** 54:325-330, 1984.

Younis, G.A.; Sawaya, R.; De Monte, F. et al. Aggressive meningeal tumors: review of a series. **J. Neurosurg.** 82: 17-27, 1995.

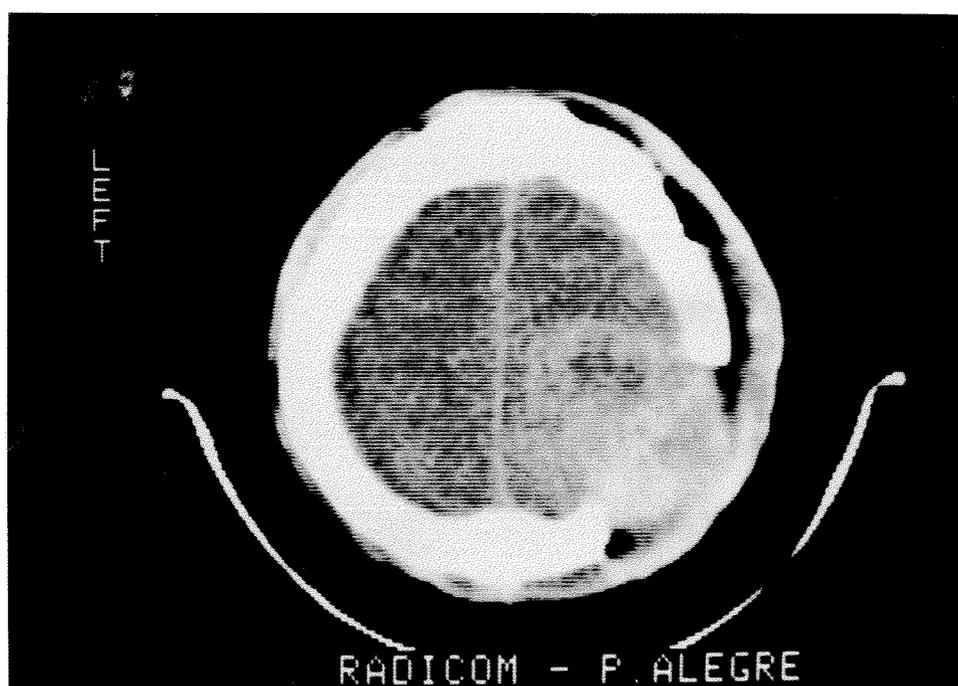
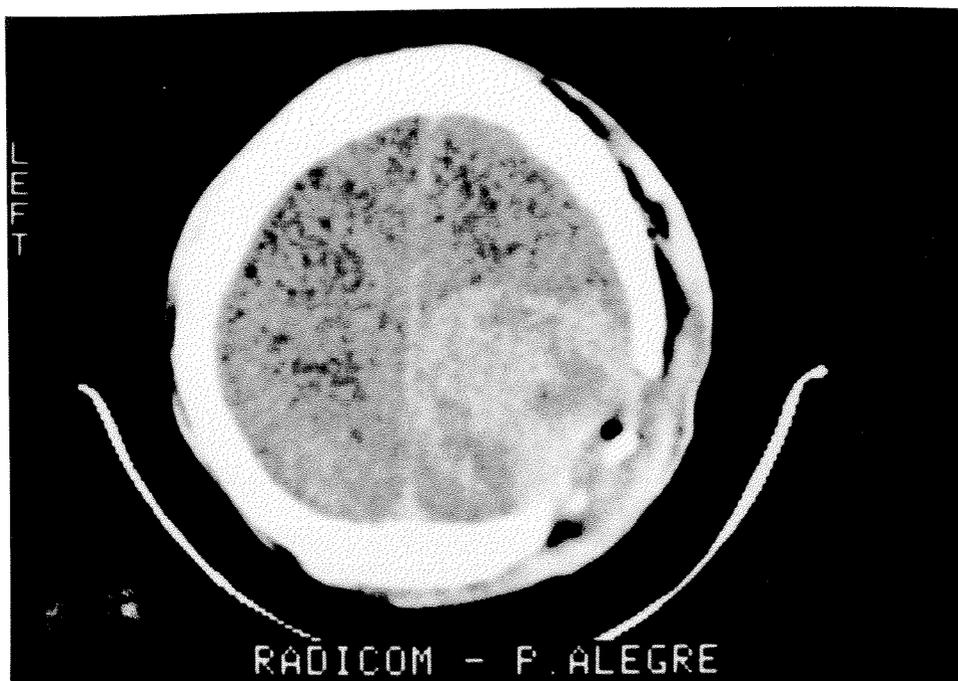
Zulch, K.J. Brain Tumors. Their Biology and Pathology, 3<sup>a</sup> edição. Springer-Verlag: Berlim, 1986.

Zulch, K.J. Histologic Typing of Tumors of the Central Nervous System World Health Organization. Genebra, 1979.

## FOTOGRAFIAS



Figuras 1 e 2: Arteriografia mostrando processo expansivo na região têmporo-parietal direita e área lítica no osso adjacente em meningeoma anaplásico.



Figuras 3 e 4: Tomografias de paciente com meningioma anaplásico mostrando impregnação heterogênea pelo meio de contraste e área lítica no osso adjacente.

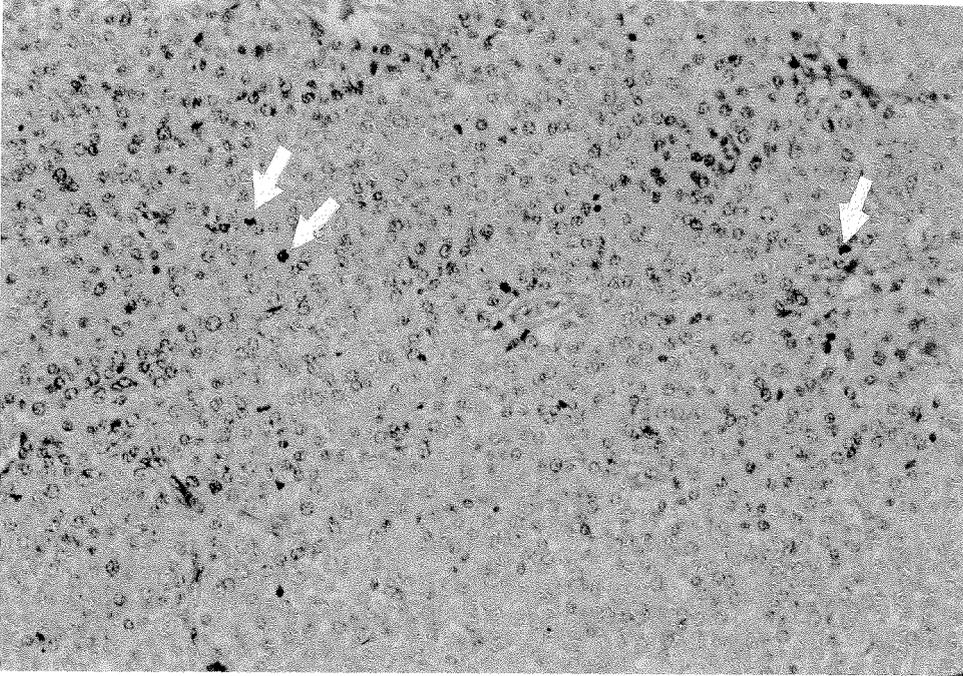


Figura 5: Hipercelularidade e presença de número aumentado de figuras mitóticas.

H-E (obj. 10x)

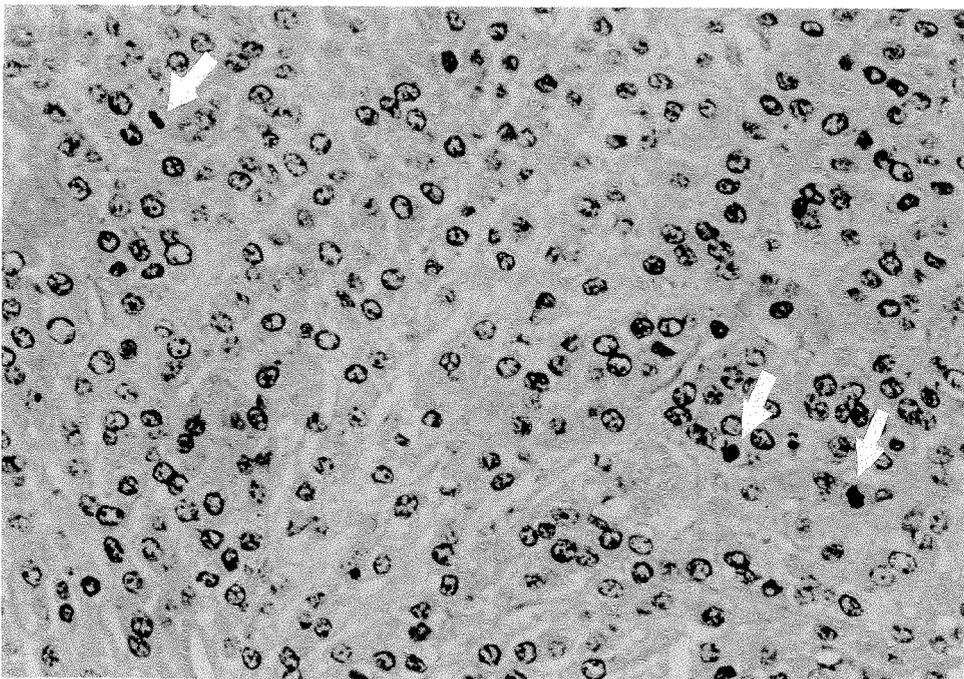
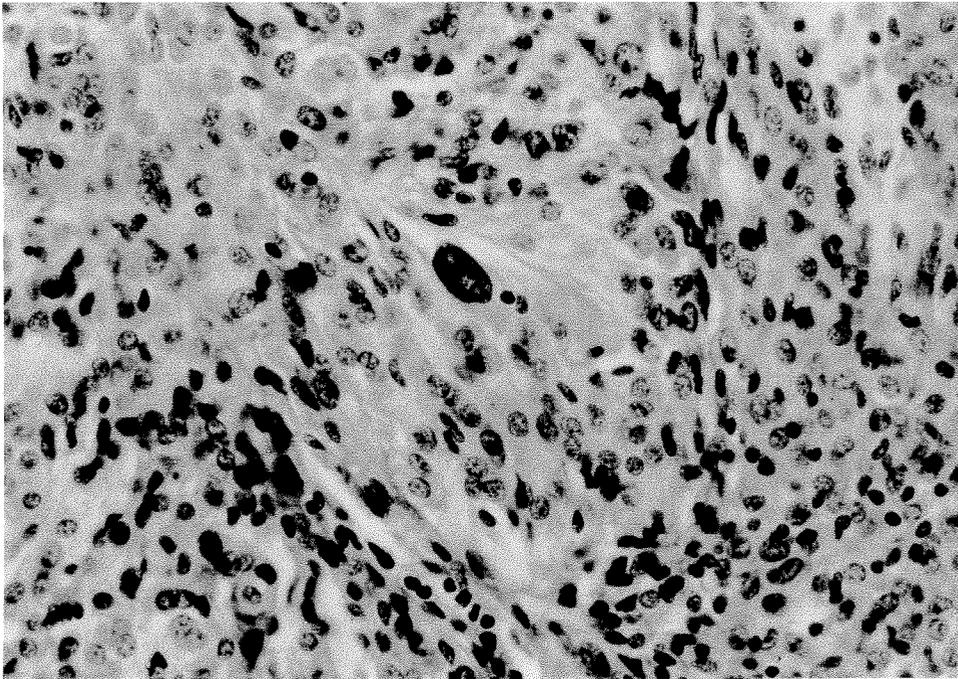
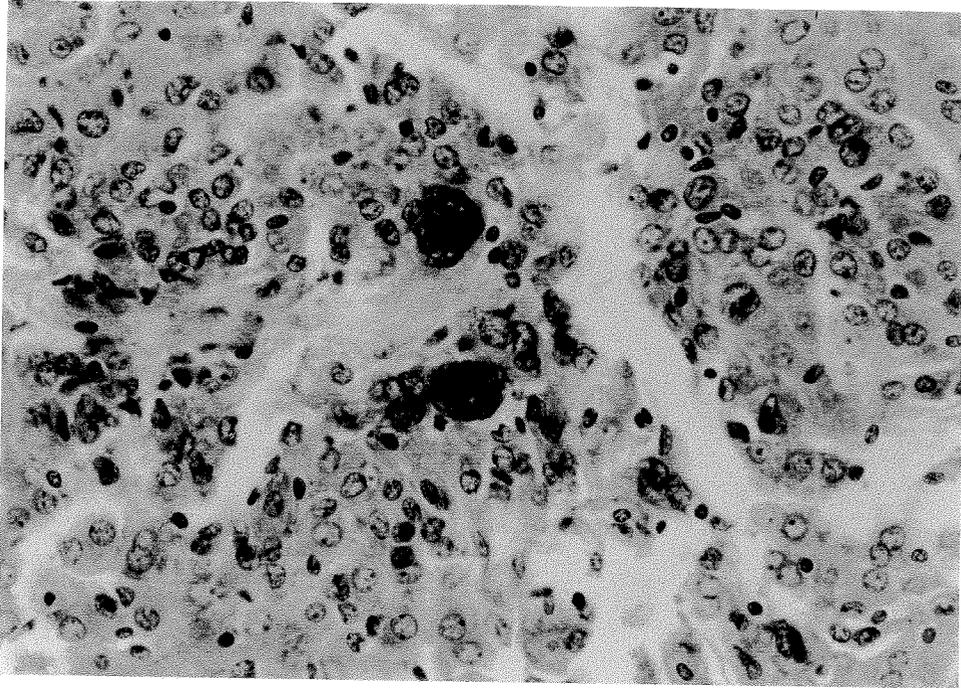


Figura 6: Presença de mitoses. H-E (obj. 20x)



Figuras 7 e 8: Anaplasia em tumor hipercelular. H-E (obj. 40x)

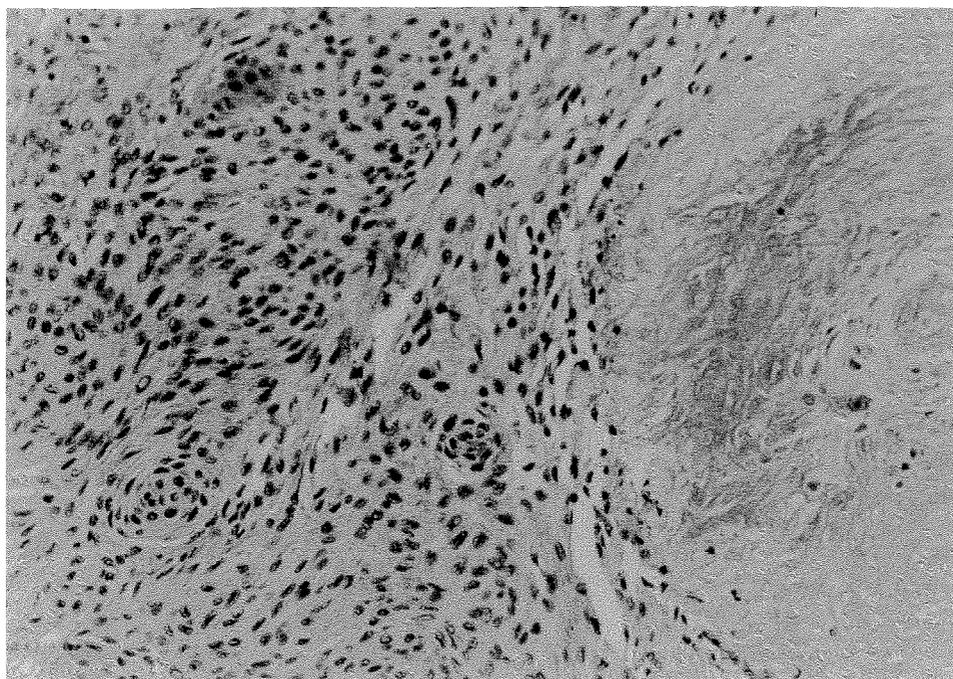


Figura 9: Área de necrose em meningeoma. H-E (obj. 20x)

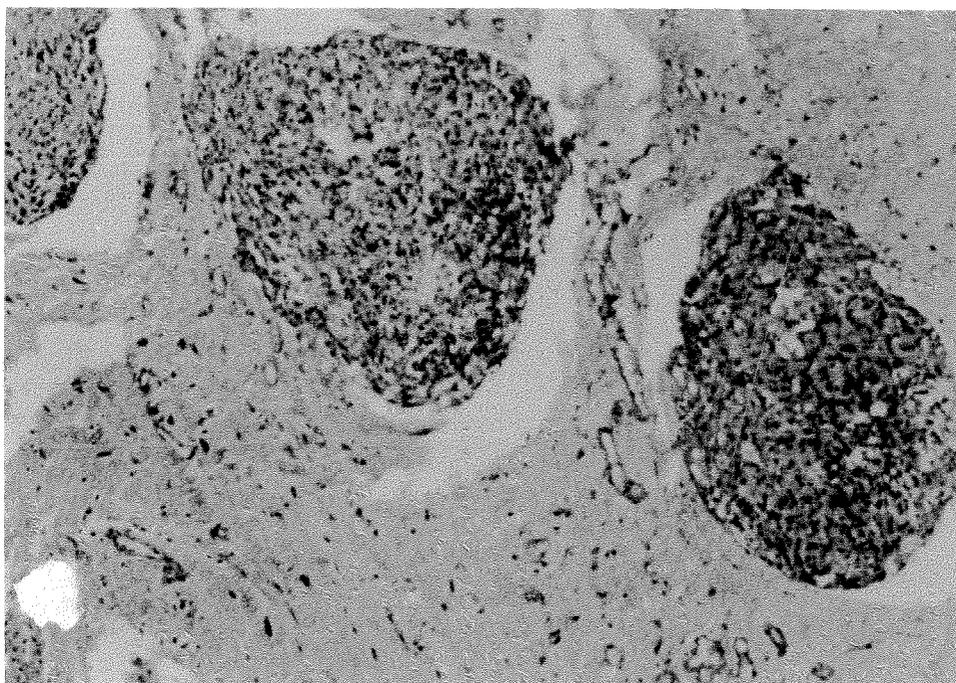


Figura 10: Invasão do SNC por nódulos de meningeoma. H-E (obj. 2,5x)

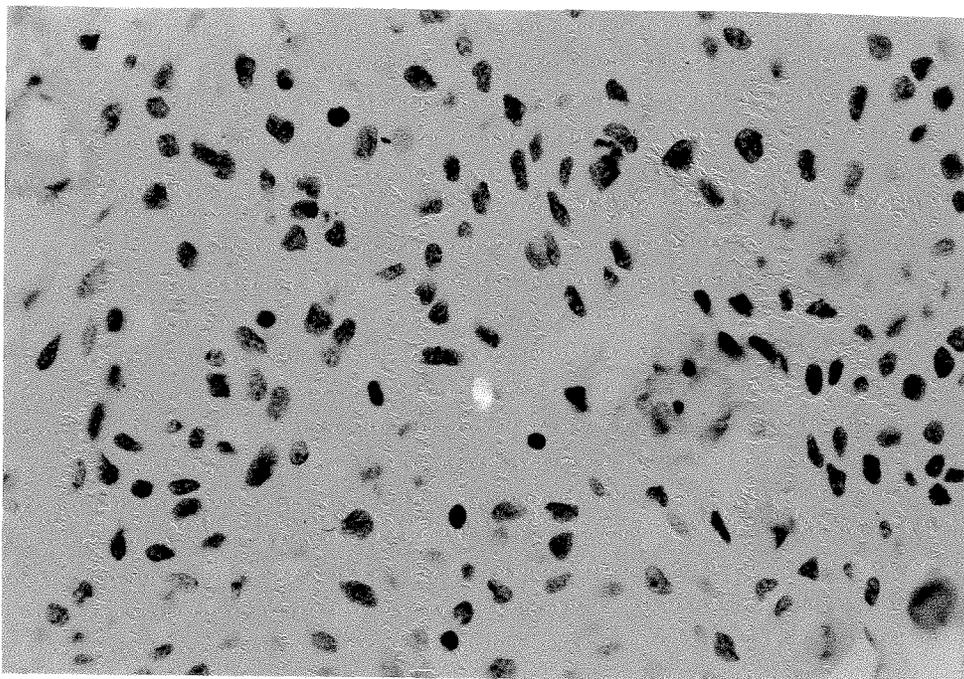


Figura 11: Meningeoma atípico com imuno-histoquímica positiva para receptor de progesterona. Apenas os núcleos aparecem claramente positivos. MO (obj. 63x)

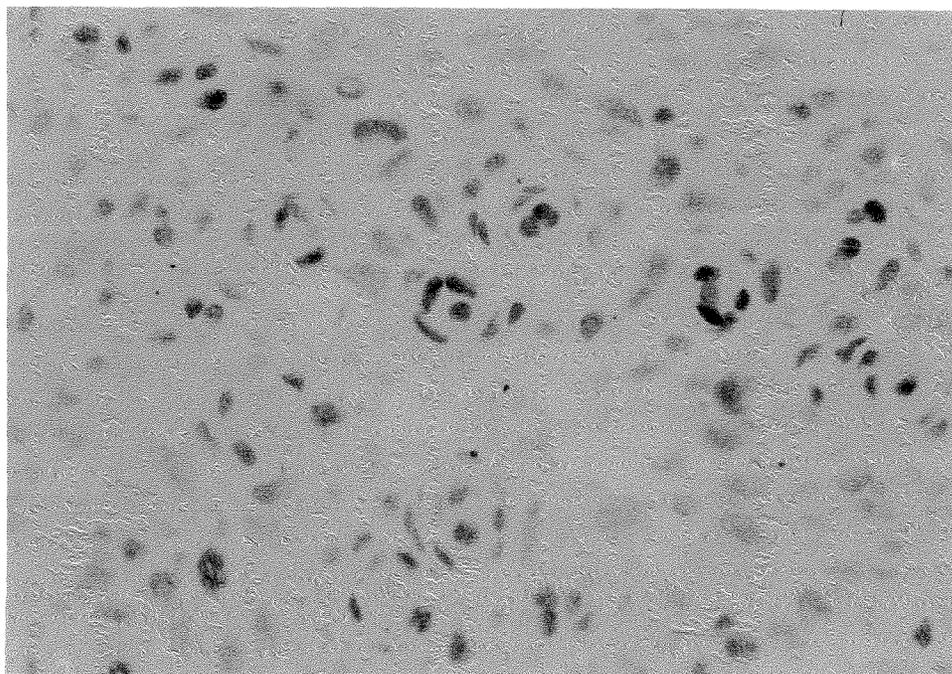


Figura 12: Meningeoma típico PR positivo. As células estão agrupadas de forma concêntrica, formando verticilos. MO (obj. 20X).

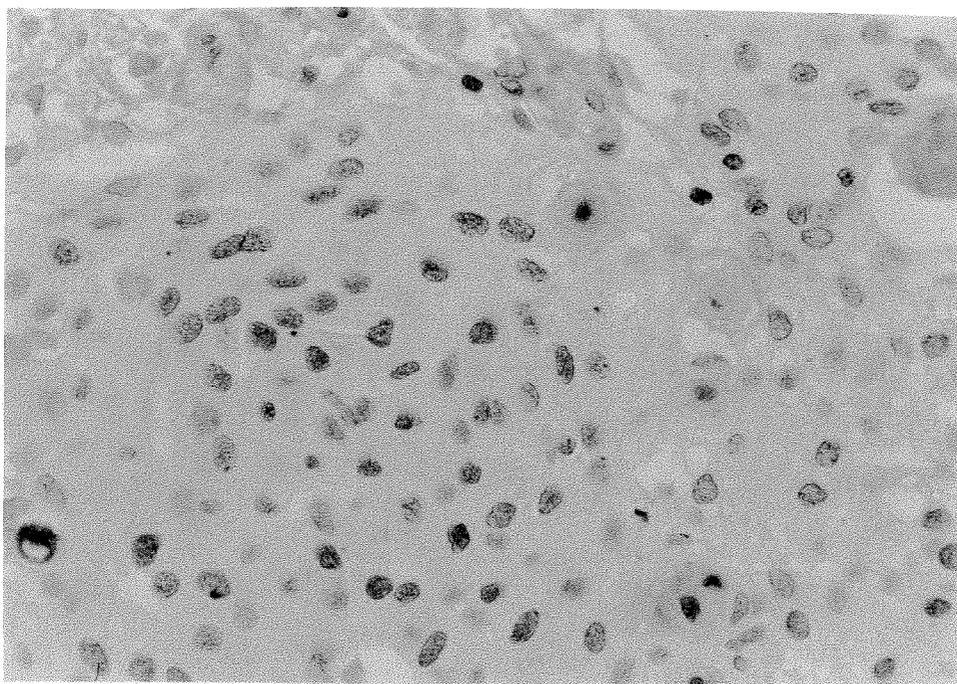


Figura 13: Mesmo caso anterior, com núcleos positivos para PR. MO (obj. 40X).

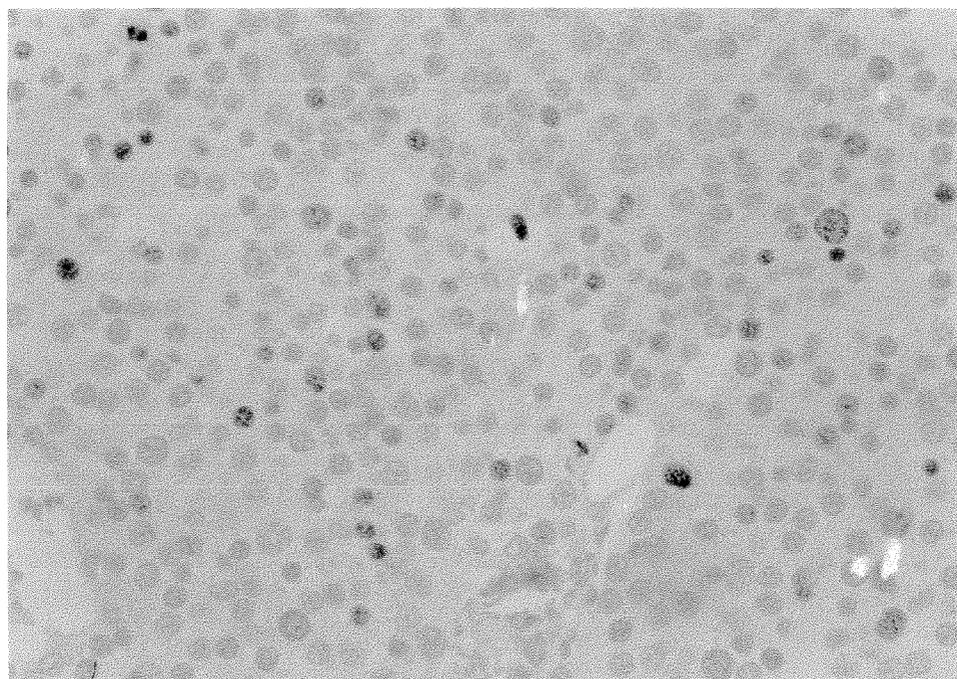


Figura 14: Coloração imuno-histoquímica para Ki-67 (índice proliferativo) em meningeoma atípico. Positividade somente no núcleo das células. MO (obj. 40X).

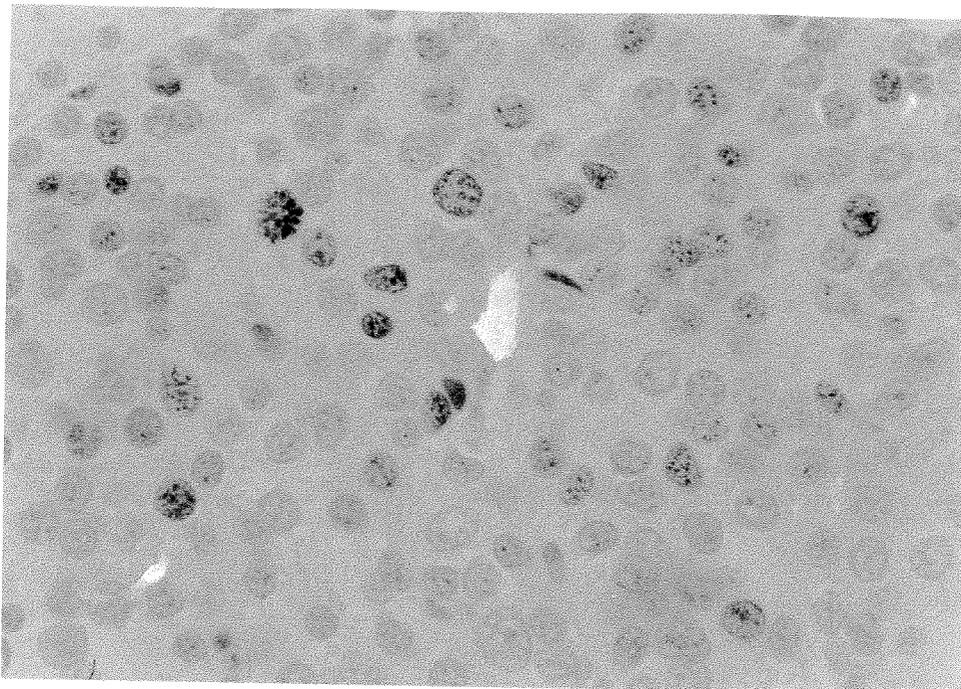


Figura 15: Mesmo caso anterior, mostrando positividade nuclear na imunohistoquímica para Ki-67. MO (obj. 63X).